

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Eplontersen (Wainzua[®])

AstraZeneca GmbH

Modul 4 A

*Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose
bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der
Stadien 1 oder 2*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	12
Abkürzungsverzeichnis	13
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	18
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	19
4.2 Methodik	35
4.2.1 Fragestellung	35
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	37
4.2.3 Informationsbeschaffung	39
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	39
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	39
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	40
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	41
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	42
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	43
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	45
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	45
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	46
4.2.5.3 Meta-Analysen	71
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	72
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	72
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	74
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	76
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	76
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	78
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	80
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	81
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	82
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	93
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	94
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT	94
4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT	97
4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT	98

4.3.1.3.1.2.1	Konzentration des Serum-TTR – RCT	98
4.3.1.3.1.2.2	Polyneuropathische Symptomatik anhand des NIS, mNIS+7 und NSC – RCT	103
4.3.1.3.1.2.3	Mobilität gemessen anhand des 10MWT und des PND-Scores – RCT	122
4.3.1.3.1.2.4	Invaliditätsgrad gemessen anhand des R-ODS – RCT	131
4.3.1.3.1.2.5	Autonome Funktionsbeeinträchtigung gemessen anhand des COMPASS-31 – RCT	137
4.3.1.3.1.2.6	Hospitalisierungen – RCT	146
4.3.1.3.1.2.7	Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS	149
4.3.1.3.1.2.8	Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen anhand des PGI-C ..	155
4.3.1.3.1.2.9	Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen anhand des PGI-S...	159
4.3.1.3.1.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT	165
4.3.1.3.1.3.1	Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk QoL-DN – RCT	165
4.3.1.3.1.3.2	Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des SF-36 – RCT	174
4.3.1.3.1.4	Verträglichkeit – RCT	179
4.3.1.3.1.4.1	Unerwünschte Ereignisse – RCT	179
4.3.1.3.1.4.1.1	Unerwünschte Ereignisse - Gesamtraten	182
4.3.1.3.1.4.1.2	Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse	184
4.3.1.3.1.4.1.3	Andere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	185
4.3.1.3.1.4.1.4	Unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT	186
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	191
4.3.1.3.2.1	Interaktions-p-Werte – RCT	196
4.3.1.3.2.1.1	Morbidität – RCT	197
4.3.1.3.2.1.2	Gesundheitsbezogene Lebensqualität - RCT	208
4.3.1.3.2.1.3	Verträglichkeit - RCT	211
4.3.1.3.2.2	Subgruppenergebnisse - RCT	216
4.3.1.3.2.2.1	Morbidität – RCT	217
4.3.1.3.2.2.2	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT	243
4.3.1.3.2.2.3	Verträglichkeit – RCT	252
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	254
4.3.2	Weitere Unterlagen	255
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	255
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	255
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	256
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	256
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	256
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	259
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ..	259

4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	259
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	259
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	260
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	261
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	261
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	262
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	263
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	263
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	263
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	264
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	264
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	264
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	265
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	265
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	266
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	266
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	267
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	281
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	282
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	282
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	282
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	282
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	282
4.6	Referenzliste.....	284
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		294
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		298
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		300
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		302
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		307
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		325
Anhang 4-G : Post-hoc Analysen		352

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT zum zu bewertenden Arzneimittel Eplontersen	20
Tabelle 4-2: Zusammenfassende Darstellung des medizinischen Nutzens von Eplontersen...	22
Tabelle 4-3: Zusammenfassung der Ergebnisse und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene	25
Tabelle 4-4: Bilanz der positiven und negativen Effekte von Eplontersen gegenüber Inotersen in RCT	33
Tabelle 4-5: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT zum zu bewertenden Arzneimittel Eplontersen	38
Tabelle 4-6: Komponenten und Bewertungsskala des NIS und des mNIS+7.....	52
Tabelle 4-7: Komponenten und Bewertungsskala des NSC	54
Tabelle 4-8: Komponenten und Bewertungsskala des COMPASS-31	61
Tabelle 4-9: Komponenten und Bewertungsskala des Norfolk QoL-DN	66
Tabelle 4-10: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Tabelle 4-11: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4-12: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-13: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-14: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
Tabelle 4-15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-18: Studienabbrüche – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Tabelle 4-19: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
Tabelle 4-21: Operationalisierung der Konzentration des Serum-TTR	98
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Konzentration des Serum-TTR in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	99

Tabelle 4-23: Ergebnisse für die Konzentration des Serum-TTR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline bis zur Woche 35....	100
Tabelle 4-24: Operationalisierung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des NIS.....	103
Tabelle 4-25: Operationalisierung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des mNIS+7	104
Tabelle 4-26: Operationalisierung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des NSC	105
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die polyneuropathische Symptomatik gemessen anhand des NIS, des mNIS+7 und des NSC in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	106
Tabelle 4-28: Ergebnisse für die polyneuropathische Symptomatik gemessen anhand des NIS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Responderanalyse – Verbesserung von <0 Punkten gegenüber Baseline zu Woche 35	107
Tabelle 4-29: Ergebnisse für die polyneuropathische Symptomatik gemessen anhand des NIS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Responderanalyse – Verschlechterung von >0 Punkten gegenüber Baseline zu Woche 35.....	108
Tabelle 4-30: Ergebnisse für die polyneuropathische Symptomatik gemessen anhand des NIS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 35	109
Tabelle 4-31: Ergebnisse für die polyneuropathische Symptomatik gemessen anhand des mNIS+7 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Responderanalyse – Verbesserung von <0 Punkten gegenüber Baseline zu Woche 35	111
Tabelle 4-32: Ergebnisse für die polyneuropathische Symptomatik gemessen anhand des mNIS+7 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Responderanalyse – Verschlechterung von >0 Punkten gegenüber Baseline zu Woche 35.....	112
Tabelle 4-33: Ergebnisse für die polyneuropathische Symptomatik gemessen anhand des mNIS+7 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 35	114
Tabelle 4-34: Ergebnisse für die polyneuropathische Symptomatik gemessen anhand des NSC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Responderanalyse – Verbesserung von $\geq 15\%$ der Skalenspannweite gegenüber Baseline zu Woche 35.....	116
Tabelle 4-35: Ergebnisse für die polyneuropathische Symptomatik gemessen anhand des NSC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Responderanalyse – Verschlechterung $\geq 15\%$ der Skalenspannweite gegenüber Baseline zu Woche 35.....	117
Tabelle 4-36: Ergebnisse für die polyneuropathische Symptomatik gemessen anhand des NSC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 35	119
Tabelle 4-37: Operationalisierung der Mobilität gemessen anhand des 10MWT.....	122
Tabelle 4-38: Operationalisierung der Mobilität gemessen anhand des PND-Scores	123
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Mobilität gemessen anhand des 10MWT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	124

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mobilität gemessen anhand des PND-Scores in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	124
Tabelle 4-41: Ergebnisse für die Mobilität gemessen anhand des 10MWT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Responderanalyse – Verbesserung von >0 m/s gegenüber Baseline zu Woche 37	125
Tabelle 4-42: Ergebnisse für die Mobilität gemessen anhand des PND-Scores aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Responderanalyse – Verbesserung des PND-Scores um mind. ≥ 1 oder mind. ≥ 2 gegenüber Baseline zu Woche 35.....	126
Tabelle 4-43: Ergebnisse für die Mobilität gemessen anhand des 10MWT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Responderanalyse – Verschlechterung von <0 m/s gegenüber Baseline zu Woche 37	127
Tabelle 4-44: Ergebnisse für die Mobilität gemessen anhand des PND-Scores aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Responderanalyse – Verschlechterung des PND-Scores um mind. ≥ 1 oder mind. ≥ 2 gegenüber Baseline zu Woche 35.....	128
Tabelle 4-45: Ergebnisse für die Mobilität gemessen anhand des 10MWT in m/s aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 37.....	129
Tabelle 4-46: Operationalisierung des Invaliditätsgrades gemessen anhand des R-ODS	131
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Invaliditätsgrad gemessen anhand des R-ODS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	132
Tabelle 4-48: Rücklaufquoten für den R-ODS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	132
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Invaliditätsgrad gemessen anhand des R-ODS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Responderanalyse – Verbesserung von $\geq 15\%$ der Skalenspannweite gegenüber Baseline zu Woche 37	133
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Invaliditätsgrad gemessen anhand des R-ODS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Responderanalyse – Verschlechterung von $\geq 15\%$ der Skalenspannweite gegenüber Baseline zu Woche 37	134
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Invaliditätsgrad gemessen anhand des R-ODS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 37.....	135
Tabelle 4-52: Operationalisierung der autonomen Funktionsbeeinträchtigung gemessen anhand des COMPASS-31	137
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die autonome Funktionsbeeinträchtigung gemessen anhand des COMPASS-31 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	138
Tabelle 4-54: Rücklaufquoten für den COMPASS-31 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	139
Tabelle 4-55: Ergebnisse für die autonome Funktionsbeeinträchtigung gemessen anhand des COMPASS-31 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Responderanalyse – Verbesserung von $\geq 15\%$ der Skalenspannweite gegenüber Baseline zu Woche 37	140

Tabelle 4-56: Ergebnisse für die autonome Funktionsbeeinträchtigung gemessen anhand des COMPASS-31 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Responderanalyse – Verschlechterung von $\geq 15\%$ der Skalenspannweite gegenüber Baseline zu Woche 37.....	141
Tabelle 4-57: Ergebnisse für die autonome Funktionsbeeinträchtigung gemessen anhand des COMPASS-31 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 37	143
Tabelle 4-58: Operationalisierung der Hospitalisierungen	146
Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hospitalisierungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	146
Tabelle 4-60: Ergebnisse für Hospitalisierungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	147
Tabelle 4-61: Operationalisierung der Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS.....	149
Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den allgemeinen Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	150
Tabelle 4-63: Rücklaufquoten für die EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	150
Tabelle 4-64: Ergebnisse für den allgemeinen Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Responderanalyse – Verbesserung von $\geq 15\%$ der Skalenspannweite gegenüber Baseline zu Woche 37	151
Tabelle 4-65: Ergebnisse für den allgemeinen Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Responderanalyse – Verschlechterung von $\geq 15\%$ der Skalenspannweite gegenüber Baseline zu Woche 37.....	152
Tabelle 4-66: Ergebnisse für den allgemeinen Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 37	153
Tabelle 4-67: Operationalisierung der Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand des PGI-C.....	155
Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den allgemeinen Gesundheitszustand gemessen anhand des PGI-C in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	156
Tabelle 4-69: Rücklaufquoten für den PGI-C aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	156
Tabelle 4-70: Ergebnisse für den allgemeinen Gesundheitszustand gemessen anhand des PGI-C aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Responderanalyse – Verbesserung gegenüber Baseline zu Woche 37	157
Tabelle 4-71: Ergebnisse für den allgemeinen Gesundheitszustand gemessen anhand des PGI-C aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Responderanalyse – Verschlechterung gegenüber Baseline zu Woche 37	158
Tabelle 4-72: Operationalisierung der Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand des PGI-S	159

Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den allgemeinen Gesundheitszustand gemessen anhand des PGI-S in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	160
Tabelle 4-74: Rücklaufquoten für den PGI-S aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	161
Tabelle 4-75: Ergebnisse für den allgemeinen Gesundheitszustand gemessen anhand des PGI-S aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Responderanalyse – Verbesserung von ≥ 1 Punkt gegenüber Baseline zu Woche 37	161
Tabelle 4-76: Ergebnisse für den allgemeinen Gesundheitszustand gemessen anhand des PGI-S aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Responderanalyse – Verschlechterung von ≥ 1 Punkt gegenüber Baseline zu Woche 37	162
Tabelle 4-77: Ergebnisse für den allgemeinen Gesundheitszustand gemessen anhand des PGI-S aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 37	163
Tabelle 4-78: Operationalisierung der Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk QoL-DN	165
Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk QoL-DN in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	166
Tabelle 4-80: Rücklaufquoten für den Norfolk QoL-DN aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	166
Tabelle 4-81: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk QoL-DN aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Responderanalyse – Verbesserung von $\geq 15\%$ der Skalenspannweite gegenüber Baseline zu Woche 35	168
Tabelle 4-82: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk QoL-DN aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Responderanalyse – Verschlechterung von $\geq 15\%$ der Skalenspannweite gegenüber Baseline zu Woche 35	169
Tabelle 4-83: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk QoL-DN aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 35	171
Tabelle 4-84: Operationalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-36	174
Tabelle 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des SF-36 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	175
Tabelle 4-86: Rücklaufquoten für den SF-36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	175
Tabelle 4-87: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des SF-36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Responderanalyse – Verbesserung von ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline zu Woche 35	176
Tabelle 4-88: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des SF-36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Responderanalyse – Verschlechterung von ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline zu Woche 35	177

Tabelle 4-89: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des SF-36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 35	178
Tabelle 4-90: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse	179
Tabelle 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	181
Tabelle 4-92: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	182
Tabelle 4-93: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse – UE, die zum Tod führten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	183
Tabelle 4-94: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	184
Tabelle 4-95: Ergebnisse für andere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	185
Tabelle 4-96: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	186
Tabelle 4-97: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse – unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC/PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	190
Tabelle 4-98 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	193
Tabelle 4-99: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zur Endpunktkategorie Morbidität für NEURO-TTRansform	197
Tabelle 4-100: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zur Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität für NEURO-TTRansform	208
Tabelle 4-101: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zur Endpunktkategorie Verträglichkeit für NEURO-TTRansform.....	211
Tabelle 4-102: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zur Endpunktkategorie Verträglichkeit nach SOC/PT für NEURO-TTRansform.....	213
Tabelle 4-103: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Konzentration des Serum-TTR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 35	218
Tabelle 4-104: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die polyneuropathische Symptomatik gemessen anhand des NIS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Verbesserung von <0 Punkten gegenüber Baseline zu Woche 35	221
Tabelle 4-105: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die polyneuropathische Symptomatik gemessen anhand des mNIS+7 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Responderanalyse – Verschlechterung von >0 Punkten gegenüber Baseline zu Woche 35.....	222
Tabelle 4-106: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die polyneuropathische Symptomatik gemessen anhand des NSC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Responderanalyse – Verbesserung von $\geq 15\%$ der Skalenspannweite gegenüber Baseline zu Woche 35.....	225

Tabelle 4-107: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die polyneuropathische Symptomatik gemessen anhand des NSC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 35.....	227
Tabelle 4-108: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Mobilität gemessen anhand des 10MWT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Responderanalyse – Verbesserung von >0 m/s gegenüber Baseline zu Woche 37	231
Tabelle 4-109: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Mobilität gemessen anhand des 10MWT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Responderanalyse – Verschlechterung von <0 m/s gegenüber Baseline zu Woche 37	232
Tabelle 4-110: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für autonome Funktionsbeeinträchtigung gemessen anhand des COMPASS-31 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Responderanalyse – Verbesserung von $\geq 15\%$ der Skalenspannweite gegenüber Baseline zu Woche 37	234
Tabelle 4-111: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für autonome Funktionsbeeinträchtigung gemessen anhand des COMPASS-31 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Responderanalyse – Verschlechterung von $\geq 15\%$ der Skalenspannweite gegenüber Baseline zu Woche 37	235
Tabelle 4-112: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für autonome Funktionsbeeinträchtigung gemessen anhand des COMPASS-31 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 37	237
Tabelle 4-113: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den allgemeinen Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 37	240
Tabelle 4-114: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den allgemeinen Gesundheitszustand gemessen anhand des PGI-C aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Responderanalyse – Verbesserung gegenüber Baseline zu Woche 37	242
Tabelle 4-115: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk QoL-DN aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Responderanalyse – Verbesserung von $\geq 15\%$ der Skalenspannweite gegenüber Baseline zu Woche 35	243
Tabelle 4-116: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk QoL-DN aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Responderanalyse – Verschlechterung von $\geq 15\%$ der Skalenspannweite gegenüber Baseline zu Woche 35	245
Tabelle 4-117: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk QoL-DN aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere Veränderung gegenüber zu Baseline zu Woche 35	247
Tabelle 4-118: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des SF-36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 35	250
Tabelle 4-119: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	252

Tabelle 4-120: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	256
Tabelle 4-121: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	257
Tabelle 4-122: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	257
Tabelle 4-123: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	258
Tabelle 4-124: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	258
Tabelle 4-125: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	260
Tabelle 4-126: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	261
Tabelle 4-127: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	261
Tabelle 4-128: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	262
Tabelle 4-129: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	264
Tabelle 4-130: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	264
Tabelle 4-131: Zusammenfassende Darstellung des medizinischen Nutzens von Eplontersen.....	269
Tabelle 4-132: Zusammenfassung der Ergebnisse und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene	272
Tabelle 4-133: Bilanz der positiven und negativen Effekte von Eplontersen gegenüber Inotersen in RCT	280
Tabelle 4-134: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	282
Tabelle 4-135 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NEURO-TTRansform ..	308
Tabelle 4-136 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NEURO-TTRansform	326

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
Abbildung 4-2: Studienschema der Studie NEURO-TTRansform	91
Abbildung 4-3: Flowchart zum Patientenfluss gemäß CONSORT für die Studie NEURO-TTRansform	324

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
10MWT	<i>10-Meter Walk Test</i>
AE	<i>Adverse Event</i>
ALT	Aspartat-Aminotransferase
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	<i>Analysis of Covariance</i>
ARR	Absolute Risikoreduktion
ASO	<i>Anti-Sense Oligonucleotide</i>
AST	Alanin-Aminotransferase
hATTR/ATTRv	Hereditäre Transthyretin-vermittelte Amyloidose
hATTR-PN/ ATTRv-PN	Transthyretin-vermittelte Amyloidose mit Polyneuropathie
AWG	Anwendungsgebiet
BfArM.	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	<i>Body Mass Index</i>
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
CM	<i>Cardiomyopathy</i>
CMAP	Muskelaktionspotential (<i>Compound Muscle Action Potential</i>)
COMPASS-31	<i>Composite Autonomic Symptom Score-31</i>
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
ECHO	Echokardiogramm
eCRF	Elektronisches Fallberichtsformular (<i>Electronic Case Report Form</i>)
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (<i>Estimated Glomerular Filtration Rate</i>)
eGRFcreat-cys	<i>Estimated Glomerular Filtration Rate Based on Serum Creatinine and Cystatin C</i>
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)

Abkürzung	Bedeutung
Embase	<i>Excerpta Medica Database</i>
EOT	Behandlungsende (<i>End of Treatment</i>)
EQ-5D VAS	<i>EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale</i>
EQ-5D-5L	<i>European Quality of Life 5 Dimensions 5 Levels</i>
EU-CTR	<i>European Union Clinical Trials Register</i>
Eudra-CT	<i>European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database</i>
FAC	Familiäre Amyloid-Kardiomyopathie (<i>Familial Amyloidotic Cardiomyopathy</i>)
FAP	Familiäre Amyloid-Polyneuropathie (<i>Familial Amyloidotic Polyneuropathy</i>)
FAS	<i>Full Analysis Set</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FSH	<i>Follicular Stimulating Hormon</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	<i>Good Clinical Practice</i>
GI	<i>Gastrointestinal</i>
GLS	Globale longitudinale Dehnung (<i>Global Longitudinal Strain</i>)
hATTR/ATTRv	Hereditäre Transthyretin-vermittelte Amyloidose
hATTR-PN/ ATTRv-PN	Hereditäre Transthyretin-vermittelte Amyloidose mit Polyneuropathie
HbA1C	<i>Glycated Hemoglobin Test</i>
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
ICH	<i>International Council for Harmonization</i>
ICH-GCP	<i>International Conference on Harmonization - Good Clinical Practice</i>
ICTRP	<i>International Clinical Trials Registry Platform</i>
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
ITC	<i>Indirect Treatment Comparison</i>
ITT	<i>Intention-to-Treat</i>
IU	Internationale Unit
IVS	Interventrikuläres Septum
IXRS	<i>Interactive Voice/Web Response System</i>

Abkürzung	Bedeutung
KPS	<i>Karnofsky Performance Status</i>
LLN	<i>Law of Large Numbers/Lower Limit of Normal</i>
LSM	<i>Least Squares Mean</i>
LS-MWD	<i>Least Squares Mittelwertdifferenz</i>
LTE	<i>Langzeitextension (Long-term Extension)</i>
LV	Linksventrikulär
mBMI	<i>Modified Body Mass Index</i>
MCS	<i>Mental Component Summary</i>
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
MGUS	<i>Monoclonal Gammopathy of Unknown Significance</i>
MMRM	Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (<i>Mixed Model Repeated Measures</i>)
mNIS	<i>Modified Neuropathy Impairment Score</i>
mNIS+7	<i>Modified Neuropathy Impairment Score +7</i>
mRNA	Boten-Ribonukleinsäure (<i>Messenger Ribonucleic Acid</i>)
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
n.b.	Nicht berechenbar
n.d.	Nicht durchführbar
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NIS	<i>Neuropathy Impairment Score</i>
Norfolk QoL-DN	<i>Norfolk Quality of Life - Diabetic Neuropathy</i>
NSC	<i>Neuropathy Symptom and Change Score</i>
NSV	<i>Non-Scale Victory</i>
NT-proBNP	N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OLE	<i>Offene Erweiterung (Open-Label Extension)</i>
OR	Odds Ratio
PCS	<i>Physical Component Summary</i>
PGI-C	<i>Patient Global Impression of Change</i>
PGI-S	<i>Patient Global Impression of Severity</i>
PK	<i>Pharmacokinetics</i>

Abkürzung	Bedeutung
PN	Polyneuropathie
PND	<i>Polyneuropathy Disability</i>
PT	<i>Preferred Term</i> nach MedDRA
RBP4	<i>Retinol Binding Protein 4</i>
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Risikodifferenz
RNA	Ribonukleinsäure (<i>Ribonucleic Acid</i>)
RNAi	Ribonukleinsäure-Interferenz (<i>Ribonucleic Acid Interference</i>)
R-ODS	<i>Rasch-built Overall Disability Score</i>
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>)
SF-36	<i>Short Form-36</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
SLR	Systematische Literaturrecherche
SMQs	<i>Standardised MedDRA Queries</i>
SNAP	Sensorisches Aktionspotential (<i>Sensory Nerve Action Potential</i>)
SOC	<i>System Organ Class</i> nach MedDRA
SRR	Systematische Registerrecherche
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
TTR	Transthyretin
TUDCA	Tauroursodeoxycholsäure (<i>Tauroursodeoxycholic Acid</i>)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
ULN	<i>Upper Limit Normal</i>
UPCR	Urinprotein/Kreatinin-Verhältnis (<i>Urine Protein/Creatine Ratio</i>)
V30M	Valin30Methionin

Abkürzung	Bedeutung
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	<i>World Health Organization</i>
WHO ICTRP	<i>WHO International Clinical Trials Registry Platform</i>
WOCBP	Frau im gebärfähigen Alter (<i>Woman Of Childbearing Potential</i>)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Eplontersen (Wainzua®) wird angewendet zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (ATTRv) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2.

Am 06.03.2025 erhielt Eplontersen die Zulassung durch die Europäische Kommission. Gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V ist ein Nachweis über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) zu erbringen.

Die Fragestellung des vorliegenden Dossiers ist: Welchen medizinischen Zusatznutzen hat Eplontersen im vorliegenden Anwendungsgebiet (AWG) im Vergleich zur vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) definierten zVT? Für die Bewertung werden Endpunkte der patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Verträglichkeit herangezogen. Der G-BA legte als zVT Vutrisiran fest. Da keine direkt vergleichende Studienevidenz gegenüber Vutrisiran vorliegt, wurde ein dementsprechender Vergleich gegenüber Inotersen als bestverfügbare Evidenz im AWG dargestellt. Inotersen gehört als sogenannter „Silencer“ derselben Wirkstoffklasse wie die vom G-BA bestimmte zVT Vutrisiran an. Zur Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (*Randomized Controlled Trial*) RCT mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Datenquellen

Informationsquellen waren interne Informationssysteme und Datenbanken von AstraZeneca. Zusätzlich wurde eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), *Excerpta Medica Database* (Embase) und *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (Cochrane) durchgeführt. Zudem wurde zur Identifikation von relevanten Studien eine Studienregistersuche in den Studienregistern *clinicaltrials.gov*, *European Union Clinical Trials Register* (EU-CTR) und dem Suchportal der Weltgesundheitsorganisation, *International Clinical Trials Registry Plattform Search Portal* (WHO ICTRP), durchgeführt. Auf der Internetseite des G-BA erfolgte eine Suche nach veröffentlichten Nutzenbewertungen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und -ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Als relevante Studien werden RCT eingeschlossen, in denen erwachsene Patient:innen mit hATTR-PN¹ der Stadien 1 oder 2 mit Eplontersen über mindestens 24 Wochen behandelt wurden. Zur Identifizierung der Studien wurden folgende Ein- und Ausschlusskriterien definiert (Tabelle 4-1).

¹ hATTR und ATTRv werden im vorliegenden Dossier synonym verwendet.

Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT zum zu bewertenden Arzneimittel Eplontersen

Kategorie	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Population	E1	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit hATTR-PN der Stadien 1 oder 2	A1	Abweichende Population
Intervention	E2	Eplontersen monatliche subkutane Injektion von 45 mg	A2	Abweichende Intervention oder Dosierung
Vergleichstherapie	E3	Keine Einschränkung	A3	Keine Einschränkung
Endpunkte	E4	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Verträglichkeit	A4	Keine patientenrelevanten Endpunkte
Studientyp	E5	RCT	A5	Andere Studientypen
Studiendauer	E6	≥ 24 Wochen	A6	< 24 Wochen
Publikationstyp	E7	Vollpublikationen oder Ergebnisberichte, die ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen in Anlehnung an die CONSORT-Kriterien liefern	A7	Andere Publikationstypen (z.B. Review) oder Publikationen, die keine ausreichenden Informationen zur Verfügung stellen; Mehrfachpublikationen
Studienstatus	E9	Studien, für die Ergebnisse vorliegen	A9	Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen
CONSORT: <i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i> ; hATTR-PN: Hereditäre Transthyretin-vermittelte Amyloidose mit Polyneuropathie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)				

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

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Eplontersen in der Indikation hATTR-PN liegt eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, offene Phase-3-Studie, NEURO-TTRransform, vor. Diese Studie untersuchte die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Eplontersen bei erwachsenen Patient:innen mit hATTR-PN im Vergleich zu einer externen Placebo-Kohorte aus der Studie NEURO-TTR. Die Studie umfasste außerdem eine 37-wöchige randomisierte Behandlungsphase (Eplontersen vs. Inotersen). Danach wurden Inotersen-Patient:innen auf Eplontersen gewechselt, so dass alle Patient:innen in der folgenden nicht kontrollierten Phase Eplontersen bis zur Woche 85 erhielten. Die Studie hatte das Ziel, die Wirksamkeit von Eplontersen gegenüber einer externen Placebo-Kohorte der Studie NEURO-TTR zu Woche 35 und zu Woche 66 zu evaluieren. Der Vergleich von Eplontersen gegenüber Inotersen wurde post-hoc für die Darstellung im vorliegenden Dossier analysiert.

Die Studienpopulation umfasste 168 erwachsene Patient:innen im Alter von 18 bis 82 Jahren mit hATTR-PN der Stadien 1 oder 2 und einer nachgewiesenen Mutation im Transthyretin (TTR)-Gen. Die Patient:innen wurden im Verhältnis 6:1 randomisiert, 144 Patient:innen in den

Eplontersen-Arm und 24 Patient:innen in den Inotersen-Arm. Alle randomisierten Patient:innen erhielten mindestens eine Dosis der Studienmedikation. Die Patientencharakteristika sind zwischen den beiden Behandlungsarmen vergleichbar (Abschnitt 4.3.1.2.1).

Die Methodik der Studie NEURO-TTRansform entspricht den internationalen Standards der *Good Clinical Practice* (GCP). Die Zusammensetzung der Studienpopulation stimmt in Hinblick auf die Patientencharakteristika und demographischen Merkmale, wie z.B. Alter und Valin30Methionin (V30M)-Mutation, mit der Zielpopulation in Deutschland überein (Abschnitt 4.3.1.2.1: Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext).

Aufgrund des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch eingestuft. Auf Endpunktebene ergibt sich für einzelne Endpunkte ein erhöhtes Verzerrungspotential durch den Behandlungswechsel bzw. das Absetzen von Inotersen nach Woche 34.

Für die Bewertung des Zusatznutzens werden patientenrelevante Endpunkte der Nutzendimensionen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit berücksichtigt. Die Mortalität war in der zugrundeliegenden Studie kein präspezifizierter Endpunkt. Alle Todesfälle wurden jedoch im Rahmen der Verträglichkeit erfasst (Abschnitt 4.3.1.3.1.4).

In der Gesamtschau können auf Basis der Studie NEURO-TTRansform Aussagen gegenüber Inotersen mit der Aussagekraft eines Hinweises abgeleitet werden. Gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT Vutrisiran wird in Ermangelung direkt vergleichender Evidenz ein Zusatznutzen mit der Sicherheit eines Anhaltspunktes abgeleitet.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die hATTR-PN ist eine aggressive, rasch progredient verlaufende Erkrankung, bei der die Therapieziele Verhinderung von Amyloid-Ablagerungen, Stabilisierung der klinischen Symptomatik, Aufrechterhaltung bzw. Verbesserung der Lebensqualität und gute Verträglichkeit von besonderer Bedeutung sind.

Medizinischer Nutzen von Eplontersen

Vergleich gegenüber Placebo

Im Rahmen der Bewertung der Wirksamkeit und der Verträglichkeit von Eplontersen mittels der Zulassungsstudie NEURO-TTRansform konnte im Vergleich zur externen Placebo-Kohorte der Studie NEURO-TTR der überzeugende medizinische Nutzen von Eplontersen gezeigt werden. Der Vergleich erfolgte anhand der 144 zu Eplontersen randomisierten Patient:innen und 60 Patient:innen unter Placebo nach einer 35-wöchigen sowie 66-wöchigen Studienintervention. Da die Patientencharakteristika in beiden Studien vergleichbar sind und der relevanten Zielpopulation des AWG entsprechen, ist im Rahmen der Untersuchung einer seltenen Erkrankung von einer hohen Aussagekraft auszugehen.

Eine Übersicht zu den wichtigsten Ergebnissen zum medizinischen Nutzen von Eplontersen im Vergleich zu Placebo ist in nachfolgender Tabelle 4-2 dargestellt.

Tabelle 4-2: Zusammenfassende Darstellung des medizinischen Nutzens von Eplontersen

Endpunkt	Behandlungseffekt zu Woche 66 Eplontersen versus externe Placebo-Kohorte	
	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
Morbidität^a		
Verhinderung der Amyloid-Ablagerungen		
Serum-TTR-Konzentration	Adjustierte Mittelwertdifferenz: -70,4 [-75,2; -65,7]	<0,0001
Stabilisierung der klinischen Symptome		
Stabilisierung der polyneuropathischen Symptomatik		
mNIS+7 - Gesamt ^b	Adjustierte Mittelwertdifferenz: -24,8 [-31,0; -18,6]	<0,0001
NSC – Gesamt	Adjustierte Mittelwertdifferenz: -8,2 [-10,7; -5,8]	<0,0001
Stabilisierung der Mobilität		
PND	Adjustierte Mittelwertdifferenz: 0,2 [-0,4; -0,0]	0,0247
Bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Norfolk QoL-DN – Gesamt	Adjustierte Mittelwertdifferenz: -19,7 [-25,6; -13,8]	<0,0001
Gute Verträglichkeit^c		
UE	RR: 0,98 [0,94; 1,01]	0,3230
Therapieabbrüche aufgrund von UE	RR: 1,25 [0,26; 6,02]	1,000
SUE	RR: 0,76 [0,41; 1,44]	0,415
a: Angaben zu Serum-TTR, mNIS+7, NSC, PND, und Norfolk QoL-DN gemäß CSR. Dargestellt sind jeweils mittels <i>Propensity-Score</i> gewichtete, adjustierte Mittelwertdifferenzen und zugehörige p-Werte basierend auf gemischten Modellen mit Messwiederholungen. b: Der „mNIS+7 - Gesamt“ setzt sich aus dem NIS und den Werten für die zusätzlichen Komponenten des m+7 zusammen. c: Angaben zur Verträglichkeit basierend auf eigenen Berechnungen auf Grundlage berichteter Patient:innen mit mindestens einem Ereignis gemäß CSR. Es wurden jeweils ergänzende unadjustierte Relative Risiken mit Wald-Konfidenzintervall und exaktem p-Wert nach Fisher ermittelt. CSR: Clinical Study Report; KI: Konfidenzintervall; mNIS+7: Modified Neuropathy Impairment Score +7; Norfolk QoL-DN: Norfolk Quality of Life - Diabetic Neuropathy; NSC: Neuropathy Symptom and Change; PND: Polyneuropathy Disability; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTR: Transthyretin; UE: Unerwünschtes Ereignis		

Im Vergleich zu Placebo ergaben sich mit Eplontersen konsistente Vorteile über alle hATTR-PN-Therapieziele hinweg:

- Vermeidung weiterer Nervenschäden durch die Verhinderung der Amyloid-Ablagerungen: Eplontersen reduzierte den durchschnittlichen TTR-Serumwert um 70% nach 66 Wochen. Durch Senkung der Serum-TTR-Konzentration wird die Bildung und

Ablagerung von Amyloid-Fibrillen in den Organen deutlich reduziert. Eplontersen wirkt somit ursächlich einer weiteren Schädigung der Nerven entgegen.

- Stabilisierung der klinischen Symptome: Eplontersen stabilisierte die polyneuropathischen Leitsymptome (*Modified Neuropathy Impairment Score* +7 [mNIS+7]/ *Neuropathy Symptom and Change* [NSC]) und die Gehfähigkeit (*Polyneuropathy Disability* PND), während sich unter Placebo deutliche und fortlaufende Verschlechterungen zeigten. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist jeweils statistisch signifikant. Eplontersen trägt dadurch unmittelbar zum Erreichen des Therapieziels bei, da eine Progression der Leitsymptomatik über ein Jahr hinaus verhindert werden kann.
- Aufrechterhaltung bzw. Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Eplontersen verbesserte die Lebensqualität statistisch signifikant im Vergleich zu Baseline um 5,5 Punkte auf der Skala des *Norfolk Quality of Life - Diabetic Neuropathy* (Norfolk QoL-DN)-Fragebogens, während sich die Lebensqualität mit Placebo statistisch signifikant um 14,2 Punkte verschlechterte. Es ergibt sich somit ein deutlicher medizinischer Nutzen von Eplontersen. Der Verbesserung der Lebensqualität im Kollektiv der hATTR-Patient:innen, für die regelhaft ein Erhalt des Status Quo als Therapieziel angestrebt wird, kommt ein besonders hoher Stellenwert zu.
- Gute Verträglichkeit: Trotz des Vergleichs zu Placebo zeigten sich unter Eplontersen keine Sicherheitssignale. Nur wenige Patient:innen brachen die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UE) ab (Eplontersen: 4,2%; Placebo: 3,3%). Der Anteil an Patient:innen mit schwerwiegenden UE (SUE) war unter Eplontersen sogar geringer als unter Placebo (Eplontersen: 15,3%; Placebo: 20,0%). Insgesamt zeigte Eplontersen auch nach einer Behandlung von über einem Jahr ein sehr gutes Verträglichkeitsprofil.

In der Gesamtschau zeigt sich der eindeutige medizinische Nutzen von Eplontersen: Eplontersen wirkt durch die Verhinderung der Amyloid-Ablagerungen ursächlich der Schädigung der Nerven entgegen, stabilisiert die Leitsymptomatik und trägt bei guter Verträglichkeit zum Erhalt bzw. zur Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei. Damit adressiert Eplontersen die Therapieziele der Behandlung von Patient:innen, die an der aggressiv progredienten hATTR-PN leiden.

Medizinischer Zusatznutzen von Eplontersen

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat für Eplontersen als Therapie bei erwachsenen Patient:innen mit Polyneuropathie der Stadien 1 und 2 in Verbindung mit einer hATTR, folgende zVT bestimmt:

- Vutrisiran.

Da keine direkt vergleichende Studienevidenz gegenüber Vutrisiran vorliegt, wurde ein Vergleich gegenüber Inotersen, auf Basis der randomisierten Behandlungsphase der Zulassungsstudie NEURO-TTTransform, als bestverfügbare Evidenz im AWG dargestellt.

Inotersen gehört ebenso wie Vutrisiran und Eplontersen zu der Wirkstoffklasse der sogenannten „Silencer“. Diese bewirken den Abbau der mRNA des TTR-Gens und verhindern so die Bildung des für die Entstehung der hATTR-PN verantwortlichen TTR-Proteins. Dadurch wird die Neubildung von TTR-Amyloid-Ablagerungen in Organen und Geweben verhindert. In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass die durch „Silencer“ verminderte Bildung des TTR-Proteins klinisch die Krankheitsprogression verlangsamen oder sogar aufhalten kann und sich die Lebensqualität der Patient:innen verbessert. Es wird daher angenommen, dass der Vorteil von Eplontersen gegenüber Inotersen Rückschlüsse auf die Einstufung des Zusatznutzens gegenüber der zVT Vutrisiran zulässt. Zudem deckt die überzeugende Wirksamkeit und Verträglichkeit sowie die einfache, in häuslicher Umgebung durchführbare Applikation von Eplontersen den großen klinischen Bedarf im AWG, weshalb ein Zusatznutzen von Eplontersen abgeleitet wird. Aufgrund fehlender direkt vergleichender Daten gegenüber Vutrisiran ist auf diesem Weg jedoch keine Quantifizierung des Zusatznutzens möglich.

Evidenz aus der RCT NEURO-TTRransform

168 Patient:innen wurden im Verhältnis 6:1 randomisiert, 144 zu Eplontersen und 24 zu Inotersen. Die Randomisierung sowie Durchführung und Auswertung der Studie, erfolgte nach anerkannten Methoden und im Einklang mit den *International Conference on Harmonization - Good Clinical Practice* (ICH-GCP) Standards. Alle randomisierten Patient:innen erhielten mindestens eine Dosis der Studienmedikation. In der Studie NEURO-TTRransform erfolgte ein Behandlungswechsel der Patient:innen unter Inotersen zu Woche 37 in den Eplontersen-Arm, wodurch die randomisierte Behandlungsphase beendet wurde. Der direkte Vergleich der randomisierten Behandlungsphase von Eplontersen gegenüber Inotersen wurde post-hoc definiert und für die vorliegende Nutzenbewertung und Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Die Patientencharakteristika sind in der Studienpopulation zwischen den beiden Behandlungsarmen Eplontersen und Inotersen vergleichbar und ausgeglichen verteilt und entsprechen der Zielpopulation des AWG.

Patientenrelevante Endpunkte

Die Zusammenfassung der Ergebnisse mit dazugehörigem Ausmaß des Zusatznutzens ist in Tabelle 4-3 dargestellt.

Tabelle 4-3: Zusammenfassung der Ergebnisse und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkt	Patient:innen ^a (%)		Effektschätzer ^c [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Eplontersen (N=144)	Inotersen (N=24)		
Mortalität^b				
-	-	-	-	-
Morbidität				
Verhinderung der Amyloid-Ablagerungen				
<i>Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline</i>				
Serum-TTR-Konzentration (g/L)	139	22	LS-MWD: -0,03 [-0,04; -0,01] 0,0012 Hedges'g: -0,71 [-1,17; -0,25]	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Stabilisierung der klinischen Symptome				
Stabilisierung der polyneuropathischen Symptomatik				
<i>Responderanalyse - Verbesserung gegenüber Baseline</i>				Kein Zusatznutzen
NIS - Gesamt	63 (43,8)	9 (37,5)	RR: 1,16 [0,67; 2,00] 0,6076	
<i>Responderanalyse - Verschlechterung gegenüber Baseline</i>				
NIS - Gesamt	72 (50,0)	10 (41,7)	RR: 1,20 [0,73; 1,96] 0,4754	
<i>Responderanalyse - Verbesserung gegenüber Baseline</i>				Kein Zusatznutzen
mNIS+7 - Gesamt ^d	69 (47,9)	7 (29,2)	RR: 1,66 [0,87; 3,18] 0,1237	
<i>Responderanalyse - Verschlechterung gegenüber Baseline</i>				
mNIS+7 - Gesamt	69 (47,9)	12 (50,0)	RR: 0,97 [0,63; 1,50] 0,9037	
<i>Responderanalyse - Verbesserung gegenüber Baseline</i>				Kein Zusatznutzen
NSC - Gesamt	1 (0,7)	0 (0,0)	RR: 0,52 [0,02; 12,34] 0,6838	
<i>Responderanalyse -Verschlechterung gegenüber Baseline</i>				
NSC - Gesamt	3 (2,1)	0 (0,0)	RR: 1,21 [0,06; 22,66] 0,9000	
Stabilisierung der Mobilität				
<i>Responderanalyse - Verbesserung gegenüber Baseline</i>				Kein Zusatznutzen
10MWT - Langsames Gehen	61 (42,4)	11 (45,8)	RR:0,97 [0,67; 1,41] 0,8796	
10MWT - Schnelles Gehen	70 (48,6)	10 (41,7)	RR:1,24 [0,76; 2,02] 0,3876	

Endpunkt	Patient:innen ^a (%)		Effektschätzer ^c [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Eplontersen (N=144)	Inotersen (N=24)		
Responderanalyse - Verschlechterung gegenüber Baseline				Kein Zusatznutzen
10MWT - Langsames Gehen	72 (50,0)	9 (37,5)	RR:1,32 [0,77; 2,25] 0,3070	
10MWT - Schnelles Gehen	64 (44,4)	10 (41,7)	RR:1,05 [0,64; 1,74] 0,8388	
Responderanalyse - Verbesserung gegenüber Baseline				
PND - Veränderung um mind. 2 Stadien	1 (0,7)	0 (0,0)	RR:0,52 [0,02; 12,34] 0,6838	
Responderanalyse - Verschlechterung gegenüber Baseline				Kein Zusatznutzen
PND - Veränderung um mind. 2 Stadien	1 (0,7)	0 (0,0)	RR:0,52 [0,02; 12,34] 0,6838	
Invaliditätsgrad				
Responderanalyse - Verbesserung gegenüber Baseline				Kein Zusatznutzen
R-ODS	9 (6,3)	0 (0,0)	RR:3,28 [0,20; 54,52] 0,4082	
Responderanalyse - Verschlechterung gegenüber Baseline				
R-ODS	8 (5,6)	1 (4,2)	RR:1,62 [0,21; 12,16] 0,6414	
Autonome Funktionsbeeinträchtigung				
Responderanalyse - Verbesserung gegenüber Baseline				Kein Zusatznutzen
COMPASS-31 - Gesamt	5 (3,5)	2 (8,3)	RR:0,42 [0,09; 2,03] 0,2780	
Responderanalyse - Verschlechterung gegenüber Baseline				
COMPASS-31 - Gesamt	4 (2,8)	0 (0,0)	RR:1,55 [0,09; 27,94] 0,7658	
Hospitalisierungen				
Hospitalisierungen jeglicher Ursache	3 (2,1)	1 (4,2)	RR: 0,50 [0,05; 4,61] 0,5409	Kein Zusatznutzen
Hospitalisierungen kardiovaskulärer Ursache	1 (0,7)	0 (0,0)	RR:0,52 [0,02; 12,34] 0,6838	
Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes				
Responderanalyse - Verbesserung gegenüber Baseline				Kein Zusatznutzen
EQ-5D VAS	24 (16,7)	2 (8,3)	RR:2,00 [0,51; 7,92] 0,3236	
Responderanalyse - Verschlechterung gegenüber Baseline				
EQ-5D VAS	14 (9,7)	3 (12,5)	RR:0,56 [0,17; 1,80] 0,3309	

Endpunkt	Patient:innen ^a (%)		Effektschätzer ^c [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Eplontersen (N=144)	Inotersen (N=24)		
Responderanalyse - Verbesserung gegenüber Baseline				Kein Zusatznutzen
PGI-C	70 (48,6)	7 (29,2)	RR:1,67 [0,87; 3,18] 0,1210	
Responderanalyse - Verschlechterung gegenüber Baseline				
PGI-C	28 (19,4)	5 (20,8)	RR:0,93 [0,40; 2,18] 0,8733	
Responderanalyse - Verbesserung gegenüber Baseline				Kein Zusatznutzen
PGI-S	45 (31,3)	2 (8,3)	RR:1,89 [0,78; 4,59] 0,1613	
Responderanalyse - Verschlechterung gegenüber Baseline				
PGI-S	15 (10,4)	2 (8,3)	RR:1,25 [0,30; 5,12] 0,7565	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
Responderanalyse - Verbesserung gegenüber Baseline				Kein Zusatznutzen
Norfolk QoL-DN - Gesamt	16 (11,1)	2 (8,3)	RR:1,33 [0,33; 5,43] 0,6882	
Responderanalyse - Verschlechterung gegenüber Baseline				
Norfolk QoL-DN - Gesamt	6 (4,2)	0 (0,0)	RR:2,24 [0,13; 38,55] 0,5782	
Responderanalyse - Verbesserung gegenüber Baseline				Kein Zusatznutzen
SF-36 - PCS	7 (4,9)	2 (8,3)	RR:0,58 [0,13; 2,64] 0,4844	
Responderanalyse - Verschlechterung gegenüber Baseline				
SF-36 - PCS	4 (2,8)	2 (8,3)	RR:0,33 [0,06; 1,72] 0,1896	
Responderanalyse - Verbesserung gegenüber Baseline				Kein Zusatznutzen
SF-36 - MCS	19 (13,2)	1 (4,2)	RR:3,17 [0,44; 22,57] 0,2500	
Responderanalyse - Verschlechterung gegenüber Baseline				
SF-36 - MCS	12 (8,3)	0 (0,0)	RR:4,31 [0,26; 70,50] 0,3055	
Gute Verträglichkeit				
UE-Gesamtraten				
UE jeglicher Schweregrade	97 (67,4)	24 (100,0)	RR:0,69 [0,61; 0,78] 0,0003	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

Endpunkt	Patient:innen ^a (%)		Effektschätzer ^c [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Eplontersen (N=144)	Inotersen (N=24)		
SUE	3 (2,1)	1 (4,2)	RR:0,50 [0,05; 4,61] 0,4635	Kein Zusatznutzen
Schwere UE	3 (2,1)	2 (8,3)	RR:0,25 [0,04; 1,42] 0,1494	Kein Zusatznutzen
UE, die zum Therapieabbruch führten	1 (0,7)	1 (4,2)	RR:0,17 [0,01; 2,58] 0,2660	Kein Zusatznutzen
UE, die zum Tod führten	0 (0,0)	0 (0,0)	n.b	Kein Zusatznutzen
UE von besonderem Interesse jeglicher Schweregrade	49 (34,0)	15 (62,5)	RR:0,54 [0,37; 0,80] 0,0117	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
SUE von besonderem Interesse	1 (0,7)	0 (0,0)	RR:0,52 [0,02; 12,34] 1,0000	Kein Zusatznutzen
Schwere UE von besonderem Interesse	2 (1,4)	0 (0,0)	RR:0,86 [0,04; 17,43] 1,0000	Kein Zusatznutzen
UESI				
UESI jeglicher Schweregrade	20 (13,9)	6 (25,0)	RR:0,56 [0,25; 1,24] 0,2179	Kein Zusatznutzen
Thrombozytopenie	1 (0,7)	3 (12,5)	RR:0,06 [0,01; 0,51] 0,0094	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Augenerkrankungen, die im Zusammenhang mit einem Vitamin A- Mangel stehen	19 (13,2)	4 (16,7)	RR:0,79 [0,30; 2,13] 0,7475	Kein Zusatznutzen
UE nach SOC und PT				
UE jeglicher Schweregrade				
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	14 (9,7)	6 (25,0)	RR:0,39 [0,17; 0,91] 0,044	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
PT: Übelkeit	4 (2,8)	4 (16,7)	RR:0,17 [0,05; 0,62] 0,0154	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
PT: Erbrechen	3 (2,1)	3 (12,5)	RR:0,17 [0,04; 0,78] 0,0386	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	20 (13,9)	18 (75,0)	RR:0,19 [0,12; 0,30] <0,0001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
PT: Schüttelfrost	1 (0,7)	4 (16,7)	RR:0,04 [0,01; 0,36] 0,0015	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

Endpunkt	Patient:innen ^a (%)		Effektschätzer ^c [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Eplontersen (N=144)	Inotersen (N=24)		
PT: Fatigue	0 (0,0)	6 (25,0)	RR:0,01 [0,00; 0,23] <0,0001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
PT: Blauer Fleck an der Injektionsstelle	2 (1,4)	5 (20,8)	RR:0,07 [0,01; 0,32] 0,0007	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
PT: Erythem an der Injektionsstelle	4 (2,8)	8 (33,3)	RR:0,08 [0,03; 0,26] <0,0001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
PT: Schwellung an der Injektionsstelle	0 (0,0)	3 (12,5)	RR:0,03 [0,00; 0,46] 0,0026	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
PT: Fieber	2 (1,4)	5 (20,8)	RR:0,07 [0,01; 0,32] 0,0007	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3 (2,1)	4 (16,7)	RR:0,13 [0,03; 0,52] 0,0085	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
SOC: Untersuchungen	21 (14,6)	9 (37,5)	RR:0,39 [0,20; 0,75] 0,0172	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - PT: Appetit vermindert	0 (0,0)	3 (12,5)	RR:0,03 [0,00; 0,46] 0,0026	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	12 (8,3)	14 (58,3)	RR:0,14 [0,08; 0,27] <0,0001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
PT: Arthralgie	2 (1,4)	5 (20,8)	RR:0,07 [0,01; 0,32] 0,0007	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
PT: Myalgie	2 (1,4)	5 (20,8)	RR:0,07 [0,01; 0,32] 0,0007	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
PT: Schmerz in einer Extremität	1 (0,7)	3 (12,5)	RR:0,06 [0,01; 0,51] 0,0094	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Schwere UE				
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0 (0,0)	2 (8,3)	RR:0,03 [0,00; 0,70] 0,0197	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Datenauswertung bis Woche 35/37 a: Bei Responderanalysen handelt es sich um die Patient:innen (n), welche die jeweilige Responseschwelle überschritten haben. Bei den Analysen zur mittleren Veränderung im Vergleich zu Baseline um die Anzahl (N) in der Analyse. Bei den Analysen zur Verträglichkeit um die Patient:innen (n) bei denen das jeweilige UE beobachtet wurde.				

Endpunkt	Patient:innen ^a (%)		Effektschätzer ^c [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Eplontersen (N=144)	Inotersen (N=24)		
b: Die Mortalität war in der Studie NEURO-TTRansform kein spezifischer Endpunkt. Eine Erhebung der Todesfälle erfolgte nur im Rahmen der Endpunktkategorie Verträglichkeit. c: Für die Morbiditätsendpunkte wurde das RR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert berechnet anhand eines log-binominalen Regressionsmodells, mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate. Für die Verträglichkeit wurde das RR mit dem dazugehörigen 95%-KI anhand eines unadjustierten log-binominalen Regressionsmodells und der p-Wert nach Fishers exakter Test herangezogen. Für den Endpunkt Serum-TTR-Konzentration erfolgte die Berechnung der Mittelwertdifferenz mittels MMRM-Analyse mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate. d: Der „mNIS+7 - Gesamt“ setzt sich aus dem NIS und den Werten für die zusätzlichen Komponenten des m+7 zusammen. 10MWT: 10-Meter Walk Test; COMPASS-31: Composite Autonomic Symptom Score-31; EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale; KI: Konfidenzintervall; LS-MWD: Least Squares Mittelwertdifferenz; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; MCS: Mental Component Summary; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; mNIS+7: Modified Neuropathy Impairment Score +7; NIS: Neuropathy Impairment Score; Norfolk QoL-DN: Norfolk Quality of Life - Diabetic Neuropathy; NSC: Neuropathy Symptom and Change; PCS: Physical Component Summary; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PND: Polyneuropathy Disability; PT: Preferred Term nach MedDRA; R-ODS: Rasch-Built Overall Disability Score; RR: Relatives Risiko; SF-36: Short Form-36; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTR: Transthyretin; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse				

Im Vergleich zu Inotersen lässt sich die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Eplontersen folgendermaßen zusammenfassen:

- Vermeidung weiterer Nervenschäden durch die Verhinderung der Amyloid-Ablagerungen: In diesem wesentlichen Therapieziel für eine wirksame Behandlung der hATTR-PN reduziert Eplontersen die Serum-TTR-Konzentration zu Woche 35 gegenüber Inotersen ($p=0,0012$) statistisch signifikant und klinisch relevant (Hedges'g -0,71 95%-Konfidenzintervall [KI] [-1,17; -0,25]). Durch die Senkung der TTR-Konzentration wird die Bildung und Ablagerung von Amyloid-Fibrillen an den Organen verlangsamt. Eplontersen wirkt somit ursächlich einer weiteren Schädigung der Nerven entgegen.
- Stabilisierung der klinischen Symptome: Eplontersen stabilisierte die polyneuropathischen Leitsymptome (Neuropathy Impairment Score (NIS), mNIS+7, NSC) sowie die Mobilität (10-Meter Walk Test [10MWT], PND). Im Vergleich zu Inotersen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede, was auf eine vergleichbare Wirksamkeit hinweist.
- Aufrechterhaltung bzw. Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Eplontersen erhält die gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen anhand Norfolk QoL-DN und Short Form-36 [SF-36]). Im Vergleich zu Inotersen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

- Ein weiteres wichtiges Therapieziel ist eine gute Verträglichkeit: In der Nutzendimension Verträglichkeit weist Eplontersen statistisch signifikante Vorteile gegenüber Inotersen bei den Gesamtraten UE jeglichen Schweregrades auf (Relatives Risiko [RR]=0,69; 95%-KI [0,61; 0,78]; p=0,0003), sowie bei anderen UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrades (RR=0,54; 95%-KI [0,37; 0,80]; p=0,0117). Bei den unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (UESI) zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Thrombozytopenie zugunsten von Eplontersen (RR=0,06; 95%-KI [0,01; 0,51]; p=0,0094). Auf *System Organ Class/Preferred Term* (SOC/PT)-Ebene wurden ebenfalls ausschließlich statistisch signifikante Vorteile für Eplontersen (u.a. schwere UE, SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen RR=0,03; 95%-KI [0,00; 0,70]; p=0,0197) bzw. keine signifikanten Unterschiede berichtet (Tabelle 4-3 und Abschnitt 4.3.1.3.1.4). Insgesamt zeigt sich, dass Eplontersen deutlich besser verträglich ist als Inotersen.

Eplontersen weist im Vergleich zu Inotersen überzeugende Vorteile hinsichtlich der Erfüllung der Therapieziele „Vermeidung weiterer Nervenschäden durch die Verhinderung von Amyloid-Ablagerungen“ und „gute Verträglichkeit“ auf. Damit zeigt Eplontersen einen medizinischen Zusatznutzen gegenüber Inotersen.

Gesamtbewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens

In der Gesamtschau ergeben sich für Eplontersen im Vergleich zum aktiven Komparator Inotersen im vorliegenden AWG deutliche Vorteile hinsichtlich der Verhinderung der Amyloid-Ablagerungen und damit assoziierter Nervenschäden sowie der Erreichung einer guten Verträglichkeit.

Bei der hATTR-PN handelt es sich um eine aggressiv fortschreitende Erkrankung, welche mit einer zunehmenden Schädigung der motorischen, sensorischen und autonomen Nerven aufgrund der aufgetretenen Amyloid-Ablagerungen einhergeht. Wegen der raschen Progredienz sind die frühzeitige Diagnose und entsprechend unmittelbar initiierte ursächliche medikamentöse Behandlung essenziell. Unbehandelt verlieren die Patient:innen rasch ihre Unabhängigkeit und erleiden u.a. Muskelschwächen und Lähmungen bis hin zum kompletten Verlust der Mobilität (Rollstuhlgebundenheit bzw. Bettlägerigkeit), sensorische Beeinträchtigungen bis hin zum weitgehenden Sensibilitätsverlust, schwere neuropathische Schmerzen sowie Störungen der gastrointestinalen Motilität (Durchfall, Stuhlinkontinenz oder Verstopfung) mit ausgeprägtem Gewichtsverlust oder eine neurogene Blasenentleerungsstörung. Auch Beeinträchtigungen anderer Organe, wie z.B. des Herzmuskels (Kardiomyopathie) mit klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz sind häufig. Aufgrund dieser Symptomatik können betroffene Patient:innen selbst einfachste alltägliche Dinge nicht mehr ausüben. Dies führt, neben den körperlichen Beeinträchtigungen mit Pflegebedürftigkeit, zu einer starken psychischen und emotionalen Belastung sowie sozialer Isolation. Wird die Erkrankung nicht frühzeitig und effektiv behandelt ist das Überleben deutlich verkürzt und Patient:innen versterben innerhalb von 5 bis 10 Jahren nach Auftreten der ersten Symptome z. B. an einem pathologischen Gewichtsverlust (Kachexie) oder Infektionen.

Die belastende klinische Symptomatik und der schnelle Krankheitsprogress werden durch die kontinuierliche Ablagerung von pathogenen Amyloid-Fibrillen verursacht. Das Hauptziel der derzeit verfügbaren medikamentösen Therapien ist daher weitere Amyloid-Ablagerungen (Therapieziel 1) bei guter Verträglichkeit (Therapieziel 4) zu verhindern, um die klinischen, polyneuropathischen Symptome zu stabilisieren (Therapieziel 2) und die gesundheitsbezogene Lebensqualität aufrecht zu erhalten bzw. zu verbessern (Therapieziel 3). Die bisher verfügbaren Behandlungsoptionen decken diese Therapieziele nur teilweise ab. Deshalb besteht weiterhin ein hoher therapeutischer Bedarf im AWG.

Eplontersen adressiert die hATTR-PN-Therapieziele:

Therapieziel 1: Eplontersen verhindert Amyloid-Ablagerungen: Eplontersen reduziert im Vergleich zu Placebo und Inotersen die Serum-TTR-Konzentration statistisch signifikant. Diese mit Inotersen bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch Reduktion des Krankheitsprogressionsrisikos entspricht einem Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Inotersen.

Therapieziel 2: Eplontersen stabilisiert die klinischen Symptome: Eplontersen verhindert ein Voranschreiten der polyneuropathischen Symptomatik im Vergleich zu Placebo. Die Wirksamkeit ist mit Inotersen vergleichbar. Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Therapieziel 3: Eplontersen erhält bzw. verbessert die gesundheitsbezogene Lebensqualität: Eplontersen verbessert die Lebensqualität gegenüber Placebo und zeigt vergleichbare Effekte wie Inotersen. Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Therapieziel 4: Eplontersen ist gut verträglich: Die Verträglichkeit von Eplontersen ist mit Placebo vergleichbar und deutlich besser als die von Inotersen. Im Vergleich zu Inotersen zeigt Eplontersen statistisch signifikante Vorteile für „Gesamtraten UE“, „andere UE von besonderem Interesse“, für die UESI „Thrombozytopenie“ sowie auf SOC/PT-Ebene (u.a. schwere UE, SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen). Diese bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen und eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen entspricht einem Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Inotersen.

In der Gesamtschau finden sich ausschließlich positive Effekte von Eplontersen gegenüber Inotersen, denen keinerlei negative Effekte gegenüberstehen (Tabelle 4-4).

Tabelle 4-4: Bilanz der positiven und negativen Effekte von Eplontersen gegenüber Inotersen in RCT

Positive Effekte	Negative Effekte	
Morbidität	-	
Serum-TTR-Konzentration		
Verträglichkeit		
UE jeglicher Schweregrade		
UE von besonderem Interesse jeglicher Schweregrade		
UESI		
Thrombozytopenie		
UE nach SOC/PT		
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
PT: Übelkeit		
PT: Erbrechen		
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
PT: Schüttelfrost		
PT: Fatigue		
PT: Blauer Fleck an der Injektionsstelle		
PT: Erythem an der Injektionsstelle		
PT: Schwellung an der Injektionsstelle		
PT: Fieber		
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
SOC: Untersuchungen		
PT: Appetit vermindert		
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
PT: Arthralgie		
PT: Myalgie		
PT: Schmerz in einer Extremität		
Schwere UE nach SOC/PT		
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse; TTR: Transthyretin; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse		

Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Gegenüber der vom G-BA definierten zVT Vutrisiran liegt keine direkt vergleichende Evidenz vor. Es wird daher die Studie NEURO-TTRansform als bestverfügbare Evidenz berücksichtigt. Die RCT NEURO-TTRansform ermöglicht einen Vergleich zwischen Eplontersen und einer Substanz der Wirkstoffklasse der „*Silencer*“ (Inotersen), zu der auch die vom G-BA definierte zVT Vutrisiran gehört. Die Substanzklasse der „*Silencer*“ zählt zum Goldstandard in der Therapie von Patient:innen mit hATTR-PN. Direkt vergleichende Daten von „*Silencern*“, wie aus NEURO-TTRansform, liegen bisher nur in begrenzter Form vor. Der Studie NEURO-TTRansform kommt deshalb eine große Bedeutung für den medizinisch wissenschaftlichen Diskurs und die Patientenversorgung in Deutschland zu.

Eplontersen zeigt gegenüber Inotersen eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, insbesondere eine Reduktion des Krankheitsprogressionsrisikos (Reduktion der Serum-TTR-Konzentration), eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen (schwere UE, SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen) und eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen (Gesamtraten UE, andere UE von besonderem Interesse, UESI „Thrombozytopenie“ und wichtige UE nach SOC/PT). Gemäß AM-NutzenV ergibt sich somit ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Inotersen.

Vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung, der Beeinträchtigung des täglichen Lebens und der schwerwiegenden Folgekomplikationen, deckt die überzeugende Wirksamkeit und Verträglichkeit von Eplontersen den großen klinischen Bedarf nach einer wirksamen und verträglichen neuen Therapiealternative. Zusätzlich ermöglicht die nur einmal pro Monat und einfache, in häuslicher Umgebung durchführbare Applikation, eine niedrigschwellige Versorgung der Patient:innen, die Rücksicht auf die erheblichen Mobilitätseinschränkungen und Integrierbarkeit in den Alltag nimmt. Dadurch stellt Eplontersen eine wertvolle Erweiterung des Therapiespektrums bei hATTR-PN dar.

Aus den vorgenannten Gründen ist für Eplontersen ein Zusatznutzen zu attestieren, der jedoch mangels Verfügbarkeit direkt vergleichender Evidenz gegenüber der zVT Vutrisiran nicht quantifiziert werden kann.

Aus diesem Grund wird ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber der zVT Vutrisiran** abgeleitet. Diese Einstufung erfolgte, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine genauere Quantifizierung nicht zulässt.

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.

Hintergrund

Eplontersen (Wainzua®) ist zugelassen zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (ATTRv) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 [1].

Am 06.03.2025 erhielt Eplontersen die Zulassung durch die Europäische Kommission. Gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V ist ein Nachweis über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen gegenüber der zVT zu erbringen.

Fragestellung

Die Fragestellung des vorliegenden Dossiers ist: Welchen medizinischen Zusatznutzen hat Eplontersen im vorliegenden Anwendungsgebiet (AWG) im Vergleich zur vom G-BA definierten zVT? Für die Bewertung werden Endpunkte der patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Verträglichkeit herangezogen. Der G-BA legte als zVT Vutrisiran fest [2].

Population

Die für die Nutzenbewertung relevante Patientenpopulation umfasst erwachsene Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 und 2 in Verbindung mit einer hereditären Transthyretin-vermittelten Amyloidose (hATTR-PN) [1].

Intervention

Eplontersen (Bezeichnung in früher [prä-]klinischer Forschung: ION-682884, IONIS-TTR-LRx oder AKCEA-TTR-LRx) ist zur subkutanen Injektion bestimmt. Diese erfolgt in einer Dosierung von 45 mg monatlich [1].

Vergleichstherapie

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) bezüglich der zVT für Eplontersen (Wainzua®) fand am 13.11.2024 statt (Beratungsanforderung 2024 B-232). Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde in der finalen Niederschrift vom 04.12.2024 festgehalten [2].

Der G-BA hat für Eplontersen zur Therapie der hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patient:innen mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2, folgende zVT bestimmt [2]:

- Vutrisiran.

Da keine direkt vergleichende Studienevidenz gegenüber Vutrisiran vorliegt, wurde ein Vergleich gegenüber Inotersen, auf Basis der randomisierten Behandlungsphase der Zulassungsstudie NEURO-TTRansform, als bestverfügbare Evidenz im AWG dargestellt. Inotersen gehört ebenso wie Vutrisiran und Eplontersen zu der Wirkstoffklasse der sogenannten „Silencer“. Diese bewirken den Abbau der mRNA des TTR-Gens und verhindern so die Bildung des für die Entstehung der hATTR-PN verantwortlichen TTR-Proteins [3, 4]. Dadurch wird die Neubildung von TTR-Amyloid-Ablagerungen in Organen und Geweben verhindert. In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass die durch „Silencer“ verminderte Bildung des TTR-Proteins klinisch die Krankheitsprogression verlangsamen oder sogar aufhalten kann und sich die Lebensqualität der Patient:innen verbessert [5–8]. Es wird daher angenommen, dass der Vorteil von Eplontersen gegenüber Inotersen Rückschlüsse auf die Einstufung des Zusatznutzens gegenüber der zVT Vutrisiran zulässt. Zudem deckt die überzeugende Wirksamkeit und Verträglichkeit sowie die einfache, in häuslicher Umgebung durchführbare Applikation von Eplontersen den großen klinischen Bedarf im AWG, weshalb ein Zusatznutzen von Eplontersen abgeleitet wird. Aufgrund fehlender direkt vergleichender Daten gegenüber Vutrisiran ist auf diesem Weg jedoch keine Quantifizierung des Zusatznutzens möglich.

Endpunkte

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt anhand von patientenrelevanten Endpunkten der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit. Endpunkte zur Mortalität wurden in der zugrundeliegenden Studie des Dossiers nicht direkt erhoben, es erfolgte eine Erhebung im Rahmen der

Dokumentation von Todesfällen in der Nutzendimension Verträglichkeit. Die im Dossier dargestellten, patientenrelevanten Endpunkte sind in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben und können den folgenden Endpunktkategorien zugeordnet werden:

- Mortalität
- Morbidität
 - Konzentration des Serum-TTR
 - Polyneuropathische Symptomatik gemessen anhand des *Neuropathy Impairment Score* (NIS), des *Modified Neuropathy Impairment Score +7* (mNIS+7) und des *Neuropathy Symptom and Change* (NSC)
 - Mobilität gemessen anhand des *10-Meter Walk Tests* (10MWT) und des *Polyneuropathy Disability* (PND)-Scores
 - Invaliditätsgrad gemessen anhand des *Rasch-built Overall Disability Score* (R-ODS)
 - Autonome Funktionsbeeinträchtigung gemessen anhand des *Composite Autonomic Symptom Score-31* (COMPASS-31)
 - Hospitalisierungen (jeglicher Ursache, kardiovaskulärer Ursache)
 - Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen anhand der *EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale* (EQ-5D VAS), des *Patient Global Impression of Change* (PGI-C) und des *Patient Global Impression of Severity* (PGI-S)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des *Short Form-36* (SF-36) *Health Survey* und des *Norfolk Quality of Life - Diabetic Neuropathy* (Norfolk QoL-DN)
- Verträglichkeit

Studientyp

Die Nutzenbewertung erfolgt auf Basis einer RCT mit einer Studiendauer von mindestens 24 Wochen. Die randomisierte Behandlungsphase der Studie entspricht der Evidenzstufe 1b.

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.

Zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 dargestellten Fragestellung wurden zur Identifizierung geeigneter Studien Ein- und Ausschlusskriterien entsprechend dem AWG für Eplontersen definiert (Tabelle 4-5).

Tabelle 4-5: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT zum zu bewertenden Arzneimittel Eplontersen

Kategorie	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Population	E1	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit hATTR-PN der Stadien 1 oder 2	A1	Abweichende Population
Intervention	E2	Eplontersen monatliche subkutane Injektion von 45 mg	A2	Abweichende Intervention oder Dosierung
Vergleichstherapie	E3	Keine Einschränkung	A3	Keine Einschränkung
Endpunkte	E4	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Verträglichkeit	A4	Keine patientenrelevanten Endpunkte
Studientyp	E5	RCT	A5	Andere Studientypen
Studiendauer	E6	≥ 24 Wochen	A6	< 24 Wochen
Publikationstyp	E7	Vollpublikationen oder Ergebnisberichte, die ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen in Anlehnung an die CONSORT-Kriterien liefern	A7	Andere Publikationstypen (z.B. Review) oder Publikationen, die keine ausreichenden Informationen zur Verfügung stellen; Mehrfachpublikationen
Studienstatus	E9	Studien, für die Ergebnisse vorliegen	A9	Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen

CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; hATTR-PN: Hereditäre Transthyretin-vermittelte Amyloidose mit Polyneuropathie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Es erfolgte eine systematische bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Eplontersen in der Indikation „Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit hATTR-PN der Stadien 1 oder 2“. Die Suche erfolgte am 17.03.2025 in den Datenbanken *Excerpta Medica Database* (Embase), *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) und *EBM Reviews – „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“* über die Suchoberfläche Ovid. Die Suchstrategien wurden jeweils an die einzelnen Datenbanken angepasst und sind dem Anhang 4-A zu entnehmen. In den Datenbanken Embase und MEDLINE erfolgte eine Einschränkung der Suchen auf RCT mit dem validierten Filter nach Wong [9]. Die Suche in der Cochrane-Datenbank ist bereits auf RCT beschränkt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

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

Es erfolgte eine Suche nach Studieneinträgen in den Studienregistern *clinicaltrials.gov*, *European Union Clinical Trials Register* (EU-CTR) und dem Suchportal der Weltgesundheitsorganisation, *International Clinical Trials Registry Plattform Search Portal* (WHO ICTRP), am 18.02.2025. Die Suchstrategien wurden jeweils den einzelnen Datenbanken angepasst und sind dem Anhang 4-B zu entnehmen.

Eine Suche im Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) und dem Suchportal der EMA erfolgte ausschließlich für die Studien, die durch die bibliografische Literaturrecherche und die Studienregistersuche als relevant identifiziert wurden.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

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

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

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.

Zur Identifizierung relevanter RCT aus veröffentlichten Beschlüssen und Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V wurde die Internetseite des G-BA mittels des Suchbegriffs “Eplontersen” durchsucht (Suchzeitpunkt: 17.03.2025). Die Ergebnisse wurden hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung auf ihre Relevanz überprüft.

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.

Bibliografische Literaturrecherche

Die erhaltenen Ergebnisse aus der bibliografischen Literaturrecherche wurden nach Löschung der Duplikate von zwei voneinander unabhängigen Personen anhand der prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-5) auf ihre Relevanz hin bewertet. Diskrepanzen wurden durch Konsensus einer dritten Person behoben. Es erfolgte eine elektronische Dokumentation des Selektionsprozesses. Die Publikationen, die im Volltext gesichtet und ausgeschlossen wurden, sind unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes im Anhang 4-C aufgelistet.

Suche in Studienregistern

Die erhaltenen Ergebnisse aus der Suche in Studiendatenbanken wurden von zwei voneinander unabhängigen Personen anhand der prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-5)

auf ihre Relevanz hin bewertet. Diskrepanzen wurden durch Konsensus einer dritten Person behoben. Es erfolgte eine elektronische Dokumentation des Selektionsprozesses. Die Studien, die ausgeschlossen wurden, sind unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes im Anhang 4-D aufgelistet.

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.

Die Bewertung des Verzerrungspotentials der in das vorliegende Dossier eingeschlossenen Studie erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus dem Studienbericht, dem Prüfplan, dem statistischen Analyseplan (SAP) und aus Publikationen. Dabei erfolgte die Einstufung des Verzerrungspotentials sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene.

Bewertung des Verzerrungspotenzials

Sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Gesichtspunkte wurden untersucht. Bei Verzerrungen auf Endpunktebene wurde jeder Endpunkt und ggf. jede Operationalisierung getrennt betrachtet. Entsprechend der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zur Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V wurden dabei folgende Aspekte bewertet:

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der/des Patient:in sowie der/des behandelnden Ärzt:in
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte auf Studienebene

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

- Verblindung der Endpunkterheber:innen
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte auf Endpunktebene

Die Bewertungen des Verzerrungspotenzials der Studie wurden tabellarisch zusammengefasst. Gemäß Verfo wurde das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, 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.

Abschließend wurde unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte das Verzerrungspotenzial auf Ebene der Endpunkte als „hoch“ oder „niedrig“ eingestuft. Von einem „niedrigen“ Verzerrungspotenzial wurde ausgegangen, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Eine relevante Verzerrung lag vor, falls sich die Aussagen und Schlussfolgerungen bezüglich der Ergebnisse bei Behebung des verzerrenden Aspektes verändern würden. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials für einen Endpunkt als „hoch“ wurde in der Beurteilung der Aussagekraft des Endpunktes berücksichtigt.

Die Verzerrungsaspekte wurde gemäß den Vorgaben des G-BA mittels den Bewertungsbögen in Anhang 4-F erhoben und dokumentiert.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

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

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

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

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

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen RCT wurden gemäß den Vorgaben des CONSORT-Statements beschrieben und sind in Anhang 4-E dokumentiert.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

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

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

Der G-BA hat für Eplontersen als Therapie der hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patient:innen mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2, folgende zVT bestimmt [2]:

- Vutrisiran.

Da keine direkt vergleichende Studienevidenz gegenüber Vutrisiran vorliegt, wurde ein Vergleich gegenüber Inotersen als bestverfügbare Evidenz im AWG dargestellt. Inotersen gehört ebenso wie Vutrisiran zu der Wirkstoffklasse der sogenannten „Silencer“. Diese bewirken den Abbau der Boten-Ribonukleinsäure, (Messenger Ribonucleic Acid, mRNA) des Transthyretin (TTR)-Gens und verhindern die Bildung des für die Entstehung der hereditären Transthyretin-vermittelten Amyloidose mit Polyneuropathie (hATTR-PN) verantwortlichen TTR Proteins [3, 4]. In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass die durch „Silencer“ verminderte Bildung des TTR-Proteins die Krankheitsprogression verlangsamen oder sogar aufhalten kann und sich die Lebensqualität der Patient:innen verbessert [5–8].

Im vorliegenden Dossier erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens gegenüber der vom G-BA definierten zVT Vutrisiran. Auf Basis der randomisierten Behandlungsphase der

Zulassungsstudie NEURO-TTRansform (bestverfügbare Evidenz) wird zunächst ein Vergleich mit dem „*Silencer*“ Inotersen dargestellt. Im Rahmen der Bewertung des Zusatznutzens werden zudem die Schwere der Erkrankung und der medizinische Bedarf berücksichtigt, um auf der Grundlage der verfügbaren Daten den Zusatznutzen von Eplontersen abzuleiten. Aufgrund fehlender direkt vergleichender Daten ist auf diesem Weg jedoch keine Quantifizierung des Zusatznutzens gegenüber Vutrisiran möglich.

Studie NEURO-TTRansform

Patientencharakteristika

Zur Beschreibung der Studienpopulation der Zulassungsstudie werden folgende Baseline-Charakteristika berücksichtigt:

- **Demografische Charakteristika:** Alter, Geschlecht, Abstammung, Ethnizität, Region, Körpergröße, Körpergewicht und *Body Mass Index* (BMI)
- **Krankheitsspezifische Charakteristika:** Jahre seit Diagnose, Alter bei erstmaligem Einsetzen der Symptome, NIS zu Baseline, Familiäre Amyloid-Polyneuropathie (FAP)-Stadium zu Baseline, PND-Score zu Baseline, Genotyp, Early-onset- Valin30Methionin (V30M)-Mutation (<50 Jahre), Vorhergehende Behandlung mit Tetramer-Stabilisatoren, *Karnofsky Performance Status*, Kardiale Subpopulation, *New York Heart Association* (NYHA)-Klasse, NT-proBNP

Patientenrelevante Endpunkte

Folgende Endpunkte aus der Zulassungsstudie werden bei der Nutzenbewertung im vorliegenden Dossier berücksichtigt:

- Morbidität
 - Konzentration des Serum-TTR
 - Polyneuropathische Symptomatik gemessen anhand des NIS, des mNIS+7 und des NSC
 - Mobilität gemessen anhand des 10MWT und des PND-Scores
 - Invaliditätsgrad gemessen anhand des R-ODS
 - Autonome Funktionsbeeinträchtigung gemessen anhand des COMPASS-31
 - Hospitalisierungen (jeglicher Ursache, kardiovaskulärer Ursache)
 - Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS, des PGI-C und des PGI-S
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des SF-36 und des Norfolk QoL-DN
- Verträglichkeit
 - Unerwünschte Ereignisse (UE), differenziert nach Schweregrad
 - UE, die zum Therapieabbruch führten
 - UE von speziellem Interesse (UESI), differenziert nach Schweregrad
 - UE, die zum Tod führten
 - Andere UE von besonderem Interesse

Im Folgenden werden die Operationalisierung, Validität und Patientenrelevanz der Endpunkte erläutert.

Mortalität

Diese Erkrankung kann unbehandelt ca. fünf bis zehn Jahre nach dem Auftreten der ersten Symptome zum Tod führen. Da die Studie NEURO-TTTransform einen wesentlich kürzeren Zeitraum umfasste, eignete sie sich jedoch nicht für eine Bewertung der Mortalität. Die Mortalität war aus diesem Grund kein präspezifizierter Endpunkt.

Operationalisierung

Die Mortalität wurde im Rahmen der schwerwiegenden UE (SUE) erfasst. Eine entsprechende Analyse der UE/SUE, die zum Tod führten, erfolgte im Rahmen der Analyse der Verträglichkeit.

Validität

Die Mortalität ist objektiv und frei von subjektiven Einflüssen messbar. Das dem Endpunkt zugrunde liegende Ereignis (Tod jeglicher Ursache) ist eindeutig feststellbar und gilt daher als valide.

Patientenrelevanz

Die hATTR-PN ist eine fortschreitende und bislang nicht heilbare Erkrankung, welche unbehandelt innerhalb weniger Jahre, meist aufgrund von Begleiterkrankungen, zum Tod führt [3, 10–12]. Die Verlängerung des Überlebens stellt bei tödlich verlaufenden Erkrankungen ein herausragendes Therapieziel dar und gilt als gesicherter patientenrelevanter Endpunkt. Entsprechend ist auch in § 2 Satz 3 der AM-NutzenV beschrieben, dass „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ in der Nutzenbewertung darzustellen ist. Eine geringere Mortalität stellt unmittelbar einen patientenrelevanten Nutzen dar [13].

Aus den vorgenannten Gründen ist die Mortalität patientenrelevant.

Morbidität

Konzentration des Serum-TTR und polyneuropathische Symptomatik gemessen anhand des NIS, mNIS+7 und NSC

Bei Patient:innen mit hATTR-PN kommt es durch Amyloid-Ablagerungen des TTR-Proteins im peripheren Nervensystem zu Schädigungen von anfangs kleinen peripheren, sensorischen und motorischen Nerven, die sich mit Fortschreiten der Erkrankung auf größere Nerven ausweiten. Parallel dazu entwickelt sich eine Polyneuropathie mit ausgeprägten sensorischen und motorischen Defiziten. Wie verschiedene klinische Studien zeigten, führt eine Reduktion des TTR-Proteins im Serum zu weniger Amyloid-Ablagerungen im Gewebe und zur Stabilisation der Symptome [5, 7, 14]. Das spricht für eine Korrelation zwischen der Serum-TTR-Konzentration, konsekutiven Amyloid-Ablagerungen und dem Fortschreiten der polyneuropathischen Symptomatik. Die Höhe der TTR-Protein-Konzentration im Serum stellt deshalb einen einfachen und schnell zu bestimmenden Marker für die zu erwartende Progression dar.

Zur Erfassung der polyneuropathischen Symptomatik stehen verschiedene Messinstrumente zur Verfügung, mit denen mögliche neurologische Veränderungen erhoben und bewertet werden können, wie z.B. der NIS und der modifizierte NIS+7 oder der NSC.

Konzentration des Serum-TTR

Die hATTR-PN äußert sich aufgrund der unterschiedlichen Mutationen im TTR-Gen oft in einer Schädigung der peripheren Nerven, welche die schwerwiegende Symptomatik in dieser Indikation hervorruft. Die Senkung der TTR-Konzentration im Serum verlangsamt die Bildung und Ablagerung von Amyloid-Fibrillen in den Organen. Deshalb kann anhand des Serum-TTR Wertes das Krankheitsprogressionsrisiko geschätzt werden.

Operationalisierung

Das Serum-TTR wurde zu Baseline und zu den Behandlungszeitpunkten Woche 13, Woche 25, Woche 35, Woche 49, Woche 57, Woche 65, Woche 73, Woche 81 und Woche 85 in einem Zentrallabor bestimmt [15].

Validität

Der Serum-TTR Spiegel wurde anhand objektiver Laboruntersuchungen erhoben. Studien an Patient:innen mit hATTR-PN haben gezeigt, dass die Reduzierung des Serum-TTR zu einer Verringerung der Bildung von TTR-Amyloid-Fibrillen-Ablagerungen führt. Dies spiegelte sich in klinischen Phase-3-Studien in einer Verbesserung der Lebensqualität und der Morbidität wider [5, 7, 14].

Patientenrelevanz

Bei der hATTR-PN verschiebt sich das Gleichgewicht, aufgrund der Mutation im TTR-Gen, von den löslichen Tetrameren hin zu instabilen einzelnen TTR-Molekülen [16–18]. Dies führt

zur Bildung unlöslicher Fibrillen. Diese Amyloid-Fibrillen lagern sich in zahlreichen Geweben und Organen ab und führen im Laufe der Zeit zu einer immer schwerwiegenden Symptomatik und irreversiblen Organschäden [18–20]. Aus klinischen Studien ist ersichtlich, dass eine Reduzierung des TTR-Proteins und in weiterer Folge der krankheitsverursachenden Amyloid-Fibrillen zu einer Verbesserung der Lebensqualität und der Morbidität führt und somit einen patientenrelevanten Therapieerfolg darstellt [5, 7, 14]. Durch die frühzeitige Reduktion der Synthese des TTR-Proteins werden kleinere periphere Nerven nicht weiter geschädigt und das Ausbreiten auf größere Nerven wird verhindert. Dies äußert sich in weniger schwerwiegenden Symptomen oder der Verlangsamung des Verlustes der Mobilität [10, 11]. Auch kann der Empfindungsverlust aufgehalten werden, da tieferliegende Nerven aufgrund der geringeren Amyloid-Ablagerungen nicht geschädigt werden. Ebenfalls wird die Entwicklung neuropathischer Schmerzen und/oder einer gesteigerten Schmerzempfindlichkeit so vermieden [11].

Aus den vorgenannten Gründen ist die Krankheitsbelastung gemessen anhand des Serum-TTR patientenrelevant.

Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des NIS und mNIS+7

Der NIS wurde zur standardisierten Erhebung von neurologischen Beeinträchtigungen in klinischen Studien entwickelt. Er setzt sich aus neuromuskulären Untersuchungen der Komponenten „*Weakness*“, „*Reflex Loss*“ und „*Sensation Loss*“ zusammen und bildet damit die Symptomatik in den Bereichen Muskelschwäche, Reflexverlust und Empfindungsverlust ab [21, 22]. Der mNIS+7 erweitert den NIS um die Domänen Herzfrequenz unter tiefer Atmung (*Heart Rate Response to Deep Breathing*), Druck-Empfinden (*Touch-Pressure*), Hitzeschmerz-Empfinden (*Heat-Pain*) und 5 Eigenschaften der Nervenleitung (*5 Attributes of Nerve Conduction*). Mit dieser Modifizierung wurden sowohl Neuropathien der großen als auch der kleinen Nervenfasern mit einbezogen, wodurch der mNIS+7 speziell die polyneuropathischen Symptome der Patient:innen mit hATTR-PN abbilden kann [23–25].

Operationalisierung

Der NIS ist ein klinisch erhobenes Messinstrument, das einen Gesamtwert von 0 bis 244 Punkten annehmen kann. Dabei implizieren höhere Werte größere Beeinträchtigungen. Der NIS gliedert sich in die drei Domänen, Muskelschwäche (*Weakness*), Reflexverlust (*Reflex Loss*) und Empfindungsverlust (*Sensation Loss*). In der Domäne Muskelschwäche werden 24 Körperregionen auf ihre Beeinträchtigung hin geprüft. Dabei wird die Schwere der Beeinträchtigungen auf einer Skala von 0 bis 4 im Bereich der kranialen Nervenkomponenten (u.a. 3. Hirnnerv, 6. Hirnnerv) und der Komponenten der Muskelschwäche (u.a. Atmung, Nackenflexion, Schulterabduktion) beurteilt. Insgesamt können für die untersuchten Körperregionen maximal 192 Punkte erlangt werden. In der Domäne Reflexverlust werden die Reflexkomponenten im *Biceps brachii*, *Triceps brachii*, *Brachioradialis*, *Quadriceps femoris* und *Triceps surae* untersucht. Je nach Reduktion der Reflexe können die Patient:innen in dieser Domäne pro untersuchtem Reflex bis zu zwei Punkte erreichen. Die letzte Domäne des NIS bezieht sich auf den Empfindungsverlust in Fingern und Zehen bei Berührungsdruck,

Nadelstichen, Vibration und Gelenkstellung. Der maximal erreichbare Wert liegt bei 32 Punkten. Wie auch bei den Reflexen können je nach Beeinträchtigung der Empfindung bis zu zwei Punkte erreicht werden. Die einzelnen Komponenten sind in Tabelle 4-6 dargestellt.

Der mNIS+7 ist ein klinisch erhobenes Messinstrument, der einen Gesamtwert von 0 bis 346,32 Punkten annehmen kann. Dabei implizieren höhere Werte größere Beeinträchtigungen. Der mNIS+7 besteht aus den drei Domänen des NIS und den Domänen Herzfrequenz unter tiefer Atmung, Druck-Empfinden, Hitzeschmerz-Empfinden und 5 Eigenschaften der Nervenleitung. In der Domäne Herzfrequenz unter tiefer Atmung erfolgt eine standardisierte Erhebung der Veränderung in der Herzfrequenz bei tiefer Atmung. Diese Messung dient als Maß zur Beurteilung einer autonomen Dysfunktion. Der maximal erreichbare Wert liegt bei 3,72 Punkten. In den Domänen Druck-Empfinden und Hitzeschmerz-Empfinden werden Patient:innen auf der linken Körperseite an zehn verschiedenen Körperstellen hinsichtlich Berührungsdruk und Schmerzempfinden auf Hitze getestet und auf einen Empfindungsverlust hin untersucht. Dabei liegt der maximal erreichbare Wert in beiden Domänen bei 40 Punkten. Die Domäne „5 Eigenschaften der Nervenleitung“ setzt sich aus fünf verschiedenen Tests zur Messung des Nervenleitungsvermögens zusammen. Es werden dabei die Reizübertragung der Nerven an den Muskel, das zusammengesetzte Muskelaktionspotential (*Compound Muscle Action Potential, CMAP*) des Fibula-Nervs, des Tibialis-Nervs und des *Nervus ulnaris*, sowie die elektrische Aktivität aller erregten sensiblen Nervenfasern, das sensorische Nervenaktionspotential (*Sensory Nerve Action Potential, SNAP*) des *Nervus ulnaris* und des *Nervus suralis* der Patient:innen gemessen. Der maximal erreichbare Wert liegt bei 18,6 Punkten, dabei können für jeden Test 3,72 Punkte erreicht werden. Die einzelnen Komponenten sind in Tabelle 4-6 dargestellt.

Die neurologische Untersuchung für den NIS und den mNIS+7 erfolgte durch qualifiziertes Prüfpersonal nach prä-definierten Kriterien, wobei für den NIS die rechte und linke Körperseite jeweils getrennt voneinander und für die Herzuntersuchung des mNIS+7 die linke Körperhälfte untersucht und bewertet wurde [15, 26]. Die Erhebung in der Studie NEURO-TTTransform erfolgte zu Baseline und zu den Behandlungszeitpunkten Woche 35, Woche 66 und Woche 85. Die Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik wurde in Form der Verbesserung und der Verschlechterung im Vergleich gegenüber Baseline dargestellt.

Tabelle 4-6: Komponenten und Bewertungsskala des NIS und des mNIS+7

Messinstrument	Domäne	Max. Gesamtwert	Subdomänen/Bewertungsskala
NIS	Muskelschwäche (inkl. kraniale Nerven)	192	Bestehend aus der Summe von kranialen Nervenkomponenten sowie Komponenten der Muskelschwäche: ○ Kraniale Nerven (5 Komponenten): max. 40 Punkte ○ Oberkörper (11 Muskelgruppen): max. 88 Punkte ○ Unterkörper (8 Muskelgruppen): max. 64 Punkte Je Körperseite und Komponente: 0-4 Punkte
	Reflexverlust	20	Bestehend aus der Summe von 5 Reflexkomponenten: Je Körperseite und Komponente: 0-2 Punkte
	Empfindungsverlust	32	Bestehend aus der Summe von 8 Komponenten des Empfindungsvermögens: Je Körperseite und Komponente: 0-2 Punkte
	NIS Gesamt	244	/
mNIS+7	Herzfrequenz unter tiefer Atmung	3,72	Veränderung der Herzfrequenz unter tiefer Atmung: 3,72 Punkte
	Druck-Empfinden	40	Bestehend aus der Summe von 10 Komponenten zu je 4 Punkten
	Hitzeschmerz-Empfinden	40	Bestehend aus der Summe von 10 Komponenten zu je 4 Punkten
	5 Eigenschaften der Nervenleitung	18,6	Bestehend aus der Summe von: ○ Messung der CMAP-Amplituden des Fibula-Nervs: 3,72 Punkte ○ Messung der CMAP-Amplituden des Tibialis-Nervs: 3,72 Punkte ○ Messung der CMAP-Amplituden und SNAP-Amplituden des <i>Nervus ulnaris</i>: je 3,72 Punkte ○ Messung der SNAP-Amplituden des Nervus suralis: 3,72 Punkte
	mNIS+7 Gesamt (Summe aus NIS und mNIS+7)	346,32	/
CMAP: Muskelaktionspotential (<i>Compound Muscle Action Potential</i>); NIS: <i>Neuropathy Impairment Score</i> ; mNIS+7: <i>Modified Neuropathy Impairment Score +7</i> ; SNAP: Sensorisches Aktionspotential (<i>Sensory Nerve Action Potential</i>) Quelle: [26]			

Validität

Die Erhebung neurologischer Beeinträchtigungen mittels NIS wurde für neuropathische Erkrankungen validiert und ist dementsprechend geeignet, um Veränderungen in der Symptomatik abzubilden [27–34]. Für mNIS+7 konnte gezeigt werden, dass die Modifizierung eine robuste Erfassung der polyneuropathischen Symptomatik bei Patient:innen mit hATTR-PN ermöglicht und eine hohe Korrelation mit den klinischen Symptomen vorliegt [24, 25]. Der mNIS+7 ist dementsprechend geeignet, um Veränderungen in der Symptomatik abzubilden.

Patientenrelevanz

NIS und mNIS+7 dienen der Erfassung und Bewertung der für die hATTR-PN charakteristischen Polyneuropathie-bedingten sensomotorischen Einschränkungen. Bei Patient:innen mit hATTR-PN kommt es durch Amyloid-Ablagerungen im peripheren Nervensystem zu Schädigungen von anfangs kleinen, peripheren, sensorischen und motorischen Nerven, welche sich im weiteren Verlauf auf größere, autonome Nervenausweiten. Dies äußert sich durch eine ausgeprägte polyneuropathische Symptomatik und macht sich in sensorischen und motorischen Defiziten bemerkbar. Die Muskelschwäche, welche sich durch den NIS untersuchen lässt, ist eines der Symptome der Polyneuropathie. Aufgrund der Muskelschwäche benötigen die Patient:innen schon im frühen Krankheitsverlauf für vermeintlich kleine Handgriffe des täglichen Lebens Unterstützung, sind im weiteren Krankheitsverlauf auf Gehhilfen bzw. einen Rollstuhl angewiesen und werden schließlich bettlägerig. Die Schädigung der sensorischen Nervenfasern geht meist mit Empfindungsstörungen einher. So berichten Patient:innen u.a. zunächst von Taubheit und spontanen Schmerzen [11, 17]. Mit Fortschreiten der Erkrankung berichten die Patient:innen von dem Gefühl kleiner Nadelstiche in den Extremitäten. Außerdem kann die Wahrnehmung von Schmerz-, Vibrations-, Druck-, Wärme- und Kältereizen eingeschränkt sein [11]. Zunehmend fällt es den Patient:innen schwer, tiefe Empfindungen wahrzunehmen [11, 17]. Auch die neuropathischen Schmerzen nehmen zu und werden oft als brennend beschrieben. Diese für die Erkrankung charakteristischen Symptome können durch die Domänen des Empfindungsverlustes des NIS und den Domänen des mNIS+7 quantifiziert werden. Zusammenfassend kann beschrieben werden, dass die Untersuchung und Bewertung von Hirnnervenfunktion, motorischen Fähigkeiten der Gliedmaßen und Empfindungsstörungen im Rahmen des NIS, sowie der Untersuchung und Bewertung des Druck-Empfindens, des Hitzeschmerz-Empfindens und den Eigenschaften der Nervenleitung des mNIS+7 die Polyneuropathie-bedingten sensomotorischen und autonomen Einschränkungen der Patient:innen entsprechend widerspiegeln.

Da die Patient:innen an einer schnell zunehmenden Verschlechterung der Symptomatik leiden, aufgrund derer sie in ihrem täglichen Leben eingeschränkt sind, ist die Stabilisierung der neurologischen Symptomatik von großer Relevanz [11, 16, 17]. Da gezeigt werden konnte, dass NIS und mNIS+7 die Schwere der durch die hATTR-PN verursachten Symptome abbilden können [23–25, 28], ist eine durch NIS und mNIS+7 dokumentierte Stabilisierung der krankheitsbedingten Symptomatik als patientenrelevant zu betrachten.

Aus den vorgenannten Gründen ist die Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des NIS und des mNIS+7 patientenrelevant.

Polyneuropathische Symptomatik gemessen anhand des NSC

Der NSC ist ein klinisches Messinstrument, welches im Rahmen von neurologischen Untersuchungen das Vorhandensein und die Schwere der Symptomatik der Patient:innen, sowie deren Veränderung im Vergleich zu einem früheren Erhebungszeitpunkt erfasst. Der NSC eignet sich besonders zur Verlaufsbeobachtung und um die Verschlechterung der Symptomatik zu erfassen [35].

Operationalisierung

Der Test umfasst 38 Fragen zur Bestimmung der Schwäche sowie sensorischer und autonomer Symptome. Dabei werden Symptome wie z.B. der Verlust des Empfindens, die Überempfindlichkeit der Nerven sowie die als sehr belastend empfundenen, gastrointestinalen Beschwerden und die Harninkontinenz erfasst. Die Erfassung der Beschwerden wird durch einen Neurologen durchgeführt. Dieser bestimmt, ob ein Symptom vorhanden ist (Ja/Nein) und in welchem Schweregrad (0 [nicht vorhanden], 1 [leicht +], 2 [moderat ++] oder 3 [schwer +++]) dieses Symptom vorliegt. Die vollständigen Komponenten des NSC sind in Tabelle 4-7 dargestellt. Der Gesamtwert des NSC wird durch die Berechnung der Anzahl an Symptomen und deren Schweregrad (Wertung 0 bis 3) bestimmt und kann einen Wert von 0 bis 144 annehmen [36]. Die Erhebung erfolgte in der Studie NEURO-TTTransform zu Baseline und zu Woche 35, Woche 66 und Woche 85 [15]. Die Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik wurde in Form der Verbesserung und der Verschlechterung im Vergleich gegenüber Baseline dargestellt.

Tabelle 4-7: Komponenten und Bewertungsskala des NSC

Domäne	Max. Gesamtwert	Subdomänen/Bewertungsskala
Muskelschwäche	57	Bestehend aus 19 Fragen zu 4 betroffenen lokalen Bereichen ○ Kopf und Hals: 6 Fragen ○ Brust: 3 Fragen ○ Obere Extremitäten: 6 Fragen ○ Untere Extremitäten: 4 Fragen Bewertung erfolgt pro Frage mit 0 -3 Punkten.
Sensorische Symptome (Hypästhesie/Verlust des Empfindens)	9	Bestehend aus 3 Fragen. Bewertung erfolgt pro Frage mit 0-3 Punkten.
Sensorische Symptome (Parästhesie, Überempfindlichkeit)	21	Bestehend aus 7 Fragen. Bewertung erfolgt pro Frage mit 0-3 Punkten
Autonome Symptome (Gastrointestinal/Harninkontinenz)	12	Bestehend aus 4 Fragen: Bewertung erfolgt pro Frage mit 0-3 Punkten

Domäne	Max. Gesamtwert	Subdomänen/Bewertungsskala
Autonome Symptome (außer Gastrointestinal/ Harninkontinenz)	15 (Männer) 9 (Frauen)	Bestehend aus 5 Fragen für Männer bzw. 3 Fragen für Frauen: Bewertung erfolgt pro Frage mit 0-Punkten
NSC Gesamt	114 (Männer) 108 (Frauen)	/
NSC: <i>Neuropathy Symptom and Change</i> Quelle: [26]		

Validität

Der NSC ist ein validiertes Instrument zur Bestimmung der Veränderung von polyneuropathischen Symptomen bei der diabetischen Polyneuropathie. Dort wird er sowohl im Bereich der neuropathischen Symptomatik verwendet, als auch in Kombination mit dem NIS für die Diagnostik empfohlen [37]. Aufgrund der hohen Vergleichbarkeit der polyneuropathischen Symptomatik kann von einer Übertragung der diabetischen Polyneuropathie auf die hATTR-PN ausgegangen werden. Die wesentliche Gemeinsamkeit der beiden Erkrankungen besteht in einem kontinuierlichen, irreversiblen Fortschreiten neurodegenerativer Prozesse, ausgehend von den peripheren Nervenfasern der unteren Extremitäten bis hin zum Körperstamm. Außerdem manifestieren sich die Erkrankungen durch ähnliche charakterisierende Symptome [38]. Aufgrund dessen wurden in der Nutzenbewertung von Tafamidis bereits andere Instrumente, die für die diabetische Polyneuropathie validiert sind, für die Zielpopulation vom G-BA akzeptiert [39]. Auch in der vorliegenden Indikation konnte gezeigt werden, dass der NSC, gleichwertig zu anderen Fragebögen, die polyneuropathische Symptomatik beschreiben kann [40].

Patientenrelevanz

Wie bereits beim NIS beschrieben, schränken die sensorischen Beeinträchtigungen und die Muskelschwäche, welche auch durch den NSC quantifiziert werden können, die Patient:innen enorm in ihrem alltäglichen Leben ein. Zusätzlich zu diesen Beeinträchtigungen erfasst der NSC die autonomen Symptome. Diese Symptome treten aufgrund der Ablagerungen in den Nerven, die weitgehend der willkürlichen Kontrolle entzogen sind, auf. Dadurch leiden die Patient:innen an gastrointestinalen Störungen wie z.B. Durchfall oder Stuhlinkontinenz. Auch kann eine neurogene Blase die Folge sein, wodurch die Patient:innen harninkontinent werden [11]. Dies führt zu einer starken emotionalen Belastung der Patient:innen, welche sich auch in einer Beeinträchtigung der Lebensqualität widerspiegelt [41]. Die autonome Dysfunktion kann auch zu Problemen bei der Blutdruckregulation führen. Aus diesem Grund können Patient:innen beim Aufstehen unter Schwindelgefühl, Ohrgeräuschen und im schlimmsten Fall unter einem Kreislaufkollaps (Synkope) leiden [11]. Da die Untersuchung und Bewertung von sensorischen Beeinträchtigungen, der Muskelschwäche sowie der autonomen Funktionen im Rahmen des NSC die Polyneuropathie-bedingten sensomotorischen und autonomen Einschränkungen der Patient:innen widerspiegeln, kann dieser als patientenrelevant angesehen werden. Die Bewertung der Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik im

Krankheitsverlauf ist als patientenrelevant anzusehen, da es sich bei der hATTR-PN um eine progredient verlaufende Erkrankung handelt.

Aus den vorgenannten Gründen ist die Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des NSC patientenrelevant.

Mobilität

Bei hATTR-PN kommt es mit zunehmender Krankheitsprogression zu einer immer größeren Einschränkung der Mobilität. Mit zunehmender polyneuropathischer Symptomatik sind die Patient:innen auf Gehhilfen (einseitig bzw. zweiseitig) bzw. Rollstühle angewiesen oder auch bettlägerig, wodurch sie massive Einschränkungen im täglichen Leben erfahren, die sich in einer verringerten Lebensqualität widerspiegeln [42, 43].

Mobilität gemessen anhand des 10MWT

Bei dem 10MWT werden die Patient:innen dazu angehalten, selbstständig, ohne Hilfe einer anderen Person eine zehn-Meter-Distanz zurückzulegen. Über die Gehgeschwindigkeit kann die Einschränkung der Mobilität bestimmt werden.

Operationalisierung

Mit dem 10MWT wurde die Gehgeschwindigkeit in Metern pro Sekunde (m/s) über eine Länge von zehn Metern erhoben. Um die Beschleunigung zu Beginn und die Verlangsamung zum Ende des Tests zu berücksichtigen, wurden nur die mittleren sechs Meter in die Auswertung aufgenommen. Die Zeitmessung wurde gestartet, sobald ein beliebiger Teil des vorderen Fußes die zwei-Meter-Marke überquerte. Die Zeit wurde gestoppt, wenn ein Teil des vorderen Fußes die acht-Meter-Marke überquerte. Zur Ermittlung der Gesamtgeschwindigkeit wurde die Gesamtstrecke (sechs Meter) anschließend durch die Gesamtgezeit (in Sekunden, s) geteilt. Patient:innen, die für den Gehtest eine vollständige Hilfestellung benötigten, oder zu dem Test überhaupt nicht in der Lage waren, wurden mit einem Wert von 0 m/s dokumentiert. Die Erhebung erfolgte zu Baseline und zu den Behandlungszeitpunkten Woche 37 und Woche 81. Dabei wurden zwei unterschiedliche Gehgeschwindigkeiten überprüft. Zum einen mussten die Patient:innen die zehn Meter so schnell wie möglich zurücklegen, zum anderen sollten die Patient:innen die Strecke in normaler Gehgeschwindigkeit zurücklegen [15]. Die Veränderung der Mobilität wurde in Form der Verbesserung und der Verschlechterung im Vergleich gegenüber Baseline dargestellt.

Validität

Der 10MWT ist ein etabliertes Instrument, um die Mobilität der Patient:innen zu bestimmen und fand bereits in Studien zu verschiedenen neurologischen Indikationen wie z.B. bei Schlaganfällen und Hirntraumata Verwendung [44, 45]. Insbesondere wurde der 10MWT bei Patient:innen mit sensomotorischen Einschränkungen, wie Neuropathien validiert. Diese Erkrankungen äußern sich oft durch ähnliche Beeinträchtigungen der Mobilität, wie bei einer hATTR-Polyneuropathie [46–48]. Validierungsstudien zeigen, dass eine Länge von fünf bis zehn Metern ausreichend ist, um die Gehgeschwindigkeit zu bestimmen. Deshalb wird diese Gehstrecke empfohlen und ist zur Messung etabliert [49, 50]. Patient:innen mit hATTR-PN

sind aufgrund der Symptome im Krankheitsverlauf oft nicht mehr in der Lage selbst kleinere Strecken wie z.B. bis zur Toilette zu absolvieren [49]. Deshalb hat sich die Messung der Gehfähigkeit bei Patient:innen mit hATTR-PN durch den 10MWT etabliert. Der 10MWT wurde bereits in früheren Nutzenbewertungsverfahren durch den G-BA als patientenrelevanter und valider Endpunkt anerkannt [51, 52].

Patientenrelevanz

Aufgrund der Schädigung der Nerven leiden Patient:innen mit hATTR-PN oft an Gehstörungen und Bewegungseinschränkungen [11]. Dies beeinträchtigt sie massiv in ihrem alltäglichen Leben [43, 53]. So fällt es den Patient:innen schon früh schwer, bereits kurze Strecken zur Selbstversorgung im Haushalt problemlos zu bewältigen, weshalb sie bereits im frühen Krankheitsverlauf auf Hilfe von Angehörigen ([Ehe-]Partner:innen, Kindern), angewiesen sind [49, 54]. Ein häufiges Problem ist beispielsweise wiederholtes Fallen während des Gehens, wodurch die Gehgeschwindigkeit der Patient:innen negativ beeinflusst wird [55]. Durch die Aufrechterhaltung der Mobilität kann sichergestellt werden, dass die Patient:innen eine Straße sicher überqueren ($\geq 1,3$ m/s), Aktivitäten im Haushalt erledigen ($\geq 1,3$ m/s) oder ihre Unabhängigkeit zur Selbstversorgung weitestgehend aufrechterhalten ($\geq 0,7$ m/s) können und nicht auf fremde Hilfe angewiesen sein müssen [49]. Zudem hat die Aufrechterhaltung der Gehgeschwindigkeit eine enorme Relevanz für die Patient:innen, da sie aufgrund der autonomen Dysfunktion an einer neurogenen Blase und/oder starkem Durchfall leiden können. Die Möglichkeit die Toilette rechtzeitig und selbstständig zu erreichen, stellt eine massive Verbesserung der Lebensqualität dar [41].

Aus den vorgenannten Gründen ist die Veränderung der Mobilität gemessen anhand des 10MWT patientenrelevant.

Mobilität gemessen anhand des PND-Scores

Der PND-Score bewertet die Beeinträchtigung der Patient:innen, mit Schwerpunkt auf der Gehfähigkeit.

Operationalisierung

Die Schwere der Polyneuropathie sowie ihre Auswirkungen auf die Mobilität der Patient:innen kann durch den PND-Score klassifiziert werden. Dabei gehen höhere PND-Stadien mit stärkeren Einschränkungen der patientenindividuellen Mobilität einher [56, 57]. Die Bewertung der Gehfähigkeit erfolgt in sechs verschiedenen PND-Stadien von 0 bis IV:

- Stadium 0: Keine Beeinträchtigung
- Stadium I: Sensorische Störungen, aber erhaltene Gehfähigkeit
- Stadium II: Eingeschränkte Gehfähigkeit, keine Gehhilfe notwendig
- Stadium IIIa: Gehen nur mit einem Stock oder einer Krücke

- Stadium IIIb: Gehen nur mit zwei Stöcken oder Krücken
- Stadium IV: Abhängigkeit von einem Rollstuhl oder Bettlägerigkeit

Die Veränderung der Mobilität wird als Verbesserung oder Verschlechterung gegenüber Baseline operationalisiert. Da ein Wechsel in ein höheres oder niedrigeres Stadium je nach Ausgangsstadium eine unterschiedliche Schwere der Auswirkungen für die Patient:innen haben kann, wird eine patientenrelevante Veränderung folgendermaßen definiert:

- Ab Stadium IIIa zu Baseline: Verbesserung oder Verschlechterung um ein Stadium
- Stadium II zu Baseline: Verschlechterung um ein Stadium, Verbesserung um zwei Stadien
- Jegliches Stadium zu Baseline: Verbesserung oder Verschlechterung um zwei Stadien

Die Erhebung erfolgte bei Interventionsbeginn und zu den Behandlungszeitpunkten Woche 35, Woche 65 und Woche 85. Die Veränderung des Invaliditätsgrades wurde in Form der Verbesserung und der Verschlechterung im Vergleich gegenüber Baseline dargestellt.

Validität

Die Klassifizierung nach PND-Stadien ist in der vorliegenden Indikation ein gängiges Verfahren, um die Schwere der durch die hATTR bedingten Polyneuropathie einzustufen [3, 11, 56, 58]. Außerdem erfolgt die Erhebung der Gehfähigkeit anhand des PND-Scores nach rein objektiven Kriterien, da er die Mobilität anhand der zur Aufrechterhaltung der Mobilität benötigten Hilfsmittel bestimmt und dadurch als valide zu bezeichnen ist [11].

Patientenrelevanz

Aufgrund der Amyloid-Ablagerungen in den motorischen Nerven kommt es anfangs zu Gleichgewichtsstörungen und einer typischen Gangstörung. Die Verschlechterung des Gangbildes wird von den Patient:innen bemerkt und mit dem Fortschreiten der Erkrankung assoziiert [11]. Da die Patient:innen unmittelbar mit den Auswirkungen der Erkrankung zu kämpfen haben, führt dies oft zu Angstzuständen und Depressionen [54]. Im weiteren Verlauf kommt es zur Benutzung von Gehhilfen aufgrund des unsicheren Ganges. Mit fortschreitender Erkrankung können sich die Patient:innen schließlich nicht mehr selbständig fortbewegen und benötigen einen Rollstuhl bzw. werden bettlägerig [11]. Die Verwendung von Gehhilfen, Rollstühlen oder die komplette Immobilität ist für die Patient:innen unmittelbar spürbar und kann objektiv bewertet werden (keine Bewegungseinschränkungen vs. Abhängigkeit von Gehhilfen bzw. Rollstuhl zur Fortbewegung) [51, 52, 59]. Auch ist der Wechsel der PND-Stadien für die Patient:innen unmittelbar spürbar, da sie aufgrund der Progression der Erkrankung auf Hilfsmittel und die Hilfe von Angehörigen angewiesen sind [11]. Daher charakterisieren die Abhängigkeit von Hilfsmitteln zum Gehen die Mobilitätsbeschränkungen der Patient:innen und damit die Schwere der Erkrankung. Außerdem ist die Beeinträchtigung der Mobilität und die damit verbundene Einschränkung der Autonomie mit einer besonders starken Verschlechterung der Lebensqualität der Patient:innen verbunden [43, 53]. Daher ist

der Erhalt bzw. die Verbesserung der Mobilität der Patient:innen, angezeigt durch die PND-Stadien, als patientenrelevant zu betrachten und wurde in mehreren Nutzenbewertungsverfahren durch den G-BA als patientenrelevant erachtet [51, 52, 59].

Aus den vorgenannten Gründen ist die Mobilität gemessen anhand des PND-Scores patientenrelevant.

Invaliditätsgrad gemessen anhand des R-ODS

Der R-ODS ist ein patientenberichteter Fragebogen zur Erhebung des Invaliditätsgrades. Mit diesem Fragebogen können erkrankte Patient:innen selbst ihre krankheitsbedingten alltäglichen Einschränkungen berichten und bewerten, wie z.B. die funktionelle Beeinträchtigung in den täglichen und sozialen Tätigkeiten.

Operationalisierung

Der R-ODS besteht aus insgesamt 24 Fragen, bei denen die Patient:innen angeben, inwiefern sie die jeweiligen Tätigkeiten ausüben können. Die Patient:innen werden beispielsweise gefragt, inwieweit sie in der Lage sind, sich selbst anzuziehen, zu essen oder sich Essen zuzubereiten. Dabei erfolgt eine Bewertung auf einer Punkteskala von:

- 0 Punkte: Ausführung nicht möglich
- 1 Punkt: Ausführung möglich, jedoch mit Beeinträchtigung
- 2 Punkte: Ausführung ohne Beeinträchtigung möglich

Dabei werden die Patient:innen angehalten, jeweils die Antwortmöglichkeit zu wählen, die am ehesten zutreffend ist. Tätigkeiten, die nicht ohne Hilfe oder Hilfsmittel erledigt werden können, werden mit einem Punkt bewertet. Tätigkeiten, die aufgrund der Polyneuropathie überhaupt nicht ausgeführt werden können, werden mit 0 Punkten bewertet. Insgesamt kann ein Gesamtwert von 48 Punkten erreicht werden. Dies impliziert, dass die Patient:innen unter keinen Einschränkungen im Alltag leiden, wohingegen ein Summenwert von 0 Punkten (minimal erreichbarer Punktwert) eine maximale Einschränkung der Alltagsaktivitäten der Patient:innen anzeigt. Die Erhebung erfolgte vor Interventionsbeginn und zu den Behandlungszeitpunkten Woche 37 und Woche 81 [15]. Die Veränderungen des Invaliditätsgrades wurden in Form der Verbesserung und der Verschlechterung im Vergleich gegenüber Baseline dargestellt.

Validität

Der Fragebogen R-ODS ist zugeschnitten auf die Erhebung der Einschränkungen der Aktivitäten des täglichen Lebens von Patient:innen mit peripherer Neuropathie und findet als validiertes Messinstrument bei diversen Neuropathien Anwendung [60–62]. Diese Erkrankungen gehen mit einer Schädigung der peripheren Nerven einher und äußern sich durch Muskelschwäche und den Verlust der Sensibilität [63–65]. Auch bei anderen Messinstrumenten (siehe 10MWT und NSC) wurde die Übertragbarkeit der Symptomatik und deren Eignung als valides Messinstrument von verschiedenen Neuropathien auf die hATTR-PN in

vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren durch den G-BA als valide angesehen. Deshalb kann auch bei dem R-ODS von einer Übertragbarkeit ausgegangen werden. Zudem wird der Fragebogen auch bei Patient:innen mit hATTR-PN für die klinische Begleitung der Patient:innen empfohlen (66–69).

Patientenrelevanz

Patient:innen mit hATTR-PN erfahren mit fortschreitender Erkrankung und Verschlechterung der Symptomatik immer massivere Einschränkungen in ihrer Arbeitsfähigkeit und bei allgemeinen Tätigkeiten des täglichen Lebens. Patient:innen mit Problemen beim Greifen berichten von Schwierigkeiten bereits bei einfachen Handgriffen des täglichen Lebens, wie z.B. beim Öffnen von Gläsern oder bei der Bedienung eines Telefons. Beeinträchtigungen in der Mobilität, wie die Einschränkung der Gehfähigkeit oder der Verlust des Gleichgewichts, erschwert den Patient:innen sich zu bewegen und führt zu massiven Einschränkungen im Berufsleben, den Freizeitaktivitäten und in allen alltäglichen Aufgaben [43, 53, 70]. Da die Patient:innen ihre alltäglichen Aufgaben nicht mehr selbständig bewältigen können, verlieren sie ihre Unabhängigkeit [43, 70]. Neben der Beeinträchtigung bei der Ausübung alltäglicher Dinge, führen die Symptome auch zu einer starken psychischen Belastung und sozialer Isolation [43]. Durch gezielte Fragen zur Möglichkeit alltägliche Aktivitäten auszuführen, kann der R-ODS die Einschränkungen der Patient:innen aufgrund der belastenden Symptomatik erheben. Somit kann der R-ODS in der Indikation als patientenrelevant angesehen werden. Da die Patient:innen die Bewertung des Invaliditätsgrades selbst vornehmen, implizieren Änderungen des Gesamtwertes eine direkte Patientenrelevanz. Der Endpunkt R-ODS wurde bereits vom G-BA in einem vorherigen Nutzenbewertungsverfahren in der Indikation hATTR-PN als patientenrelevanter Endpunkt bewertet [51].

Aus den vorgenannten Gründen ist der Invaliditätsgrad gemessen anhand des R-ODS patientenrelevant.

Autonome Funktionsbeeinträchtigung gemessen anhand des COMPASS-31

Mit dem COMPASS-31 können das Vorliegen, die Häufigkeit, der Schweregrad und die zeitliche Entwicklung verschiedener autonomer Dysfunktionen bewertet werden. Dabei werden Symptome aufgrund der Schädigung von Nerven, welche der willkürlichen Kontrolle entzogen sind, bewertet.

Operationalisierung

Der COMPASS-31 ist ein patientenberichteter Fragebogen zur Erhebung der autonomen Funktionsbeeinträchtigung, wie z.B. Beeinträchtigungen der gastrointestinalen Funktion (äußert sich z.B. durch Durchfall oder Stuhlinkontinenz) oder Beeinträchtigungen der vasomotorischen Funktion (äußert sich z.B. durch Hitzewallungen, Herzrhythmus-Störungen oder Körpergeruch). Der Fragebogen ist in sechs Domänen unterteilt und umfasst 31 Fragen. Die Bewertung setzt sich aus der Gesamtsumme der gewichteten Domänen zusammen, wobei ein Wert von 0 bis 100 erreicht werden kann (Tabelle 4-8). Eine höhere Punktzahl zeigt eine Verschlechterung der autonomen Beeinträchtigung an. Die Punkteverteilung pro Frage steht dabei in Abhängigkeit von der Art der Frage, so sind bei Ja/Nein-Fragen 0 Punkte (Nein) bzw.

1 Punkt (Ja), hingegen bei Fragen zur Beurteilung der Symptome 0 bis 3 Punkte möglich. Die Erhebung erfolgte zu Baseline und zu den Behandlungszeitpunkten Woche 37 und Woche 81 [15]. Die Veränderung der autonomen Funktionsbeeinträchtigung wurde in Form der Verbesserung und der Verschlechterung im Vergleich gegenüber Baseline dargestellt.

Tabelle 4-8: Komponenten und Bewertungsskala des COMPASS-31

Domäne	Max. Gesamtwert	Anzahl Fragen / Bewertungsskala
Orthostatische Intoleranz	10	4 Fragen: 0-10 Punkte
Vasomotorik	6	3 Fragen: 0-6 Punkte
Sekretomotorik	7	4 Fragen: 0-7 Punkte
Gastrointestinal	28	12 Fragen: 0-28 Punkte
Blase	9	3 Fragen: 0-9 Punkte
Pupillenmotorik	15	5 Fragen: 0-15 Punkte
COMPASS-31 Gewichteter Gesamtscore^a	100	Gewichtungsfaktoren: ○ Orthostatische Intoleranz: 4,0 ○ Vasomotorik: 0,8333 ○ Sekretomotorik: 2,1428 ○ Gastrointestinal: 0,8928 ○ Blase: 1,1111 ○ Pupillenmotorik: 0,3333
a: Der gewichtete Gesamtscore ist die Summe aus dem Gesamtwert der Domäne × Gewichtungsfaktor der Domäne (Beispiel Orthostatische Intoleranz: $10 \times 4,0 = 40$). COMPASS-31: <i>Composite Autonomic Symptom Score-31</i> Quelle: [26]		

Validität

Der Fragebogen COMPASS-31 ist ein validiertes Messinstrument zur Erhebung der Ausprägung der autonomen Funktionsbeeinträchtigung. Er ermöglicht eine umfassende Beurteilung des Schweregrades sowie des Ausmaßes von autonomen Störungen [71–74].

Patientenrelevanz

Patient:innen mit hATTR-PN leiden nicht nur unter funktionellen Beeinträchtigungen, sondern auch unter autonomen Beeinträchtigungen, wie u.a. Störungen des Gastrointestinaltraktes, des Blutdruckes, der Herzfunktion, der Blasenfunktion oder der Augenfunktion. Aufgrund einer erhöhten Schweißsekretion können sie auch an einem unangenehmen Körpergeruch leiden oder Probleme bei der sexuellen Potenz aufweisen. Außerdem kann Durchfall (Diarrhö) im Wechsel mit Verstopfung, aber auch das alleinige Auftreten von Verstopfung, Durchfall, Übelkeit und Erbrechen oder eine Stuhlinkontinenz auftreten [11]. Dabei werden insbesondere Durchfall, Stuhlinkontinenz sowie Harninkontinenz von den Patient:innen als belastend beschrieben, da sie sich nicht mehr trauen die Häuslichkeit zu verlassen [41]. Die autonome Symptomatik tritt häufig bereits zu Beginn der Erkrankung in noch frühen Krankheitsstadien auf, meist noch vor

motorischen Beeinträchtigungen. Mit Krankheitsprogression und zunehmender Ausprägung belastet die Symptomatik die Patient:innen sehr stark und wirkt sich negativ auf die Lebensqualität aus [11, 12, 75–77]. Vor diesem Hintergrund ist die für die Patient:innen spürbare Veränderung der autonomen Funktionsbeeinträchtigung als patientenrelevant anzusehen. Der Endpunkt COMPASS-31 wurde bereits vom G-BA in einem vorgegangenen Nutzenbewertungsverfahren als patientenrelevanter Endpunkt bewertet [51].

Aus den vorgenannten Gründen ist die autonome Funktionsbeeinträchtigung gemessen anhand des COMPASS-31 patientenrelevant.

Hospitalisierungen (jeglicher Ursache, kardiovaskulärer Ursache)

Aufgrund der kontinuierlichen Verschlechterung der Symptomatik der Patient:innen mit hATTR-PN sind im Krankheitsverlauf nicht mehr alle Symptome im Rahmen einer ambulanten Behandlung adäquat beherrschbar [78, 79]. Deshalb werden die Patient:innen mit Fortschreiten der Erkrankung häufiger hospitalisiert.

Operationalisierung

Die Erhebung der Hospitalisierung erfolgte nach dem Anteil an Patient:innen mit notwendiger Hospitalisierung jeglicher Ursache und notwendiger Hospitalisierung kardiovaskulärer Ursache. Dabei ist eine Hospitalisierung definiert als ein notwendiger Krankenhausaufenthalt, der länger als 24 Stunden dauerte. Der Endpunkt wurde im Rahmen der Erfassung der Verträglichkeit kontinuierlich ab Interventionsbeginn erhoben [15].

Validität

Der Endpunkt Hospitalisierungen wurde nicht als gesonderter Wirksamkeitsendpunkt, sondern im Rahmen der Verträglichkeit erhoben. Die Vielzahl der Symptome der hATTR-PN stellt zwar nicht den einzigen Grund für eine Hospitalisierung dar, jedoch wird mit zunehmender Symptomatik auch die Hospitalisierungsrate höher [80–82].

Patientenrelevanz

Patient:innen mit hATTR-PN leiden unter einer Vielzahl von Symptomen, die sich mit fortschreitendem Krankheitsverlauf verstärken und nicht mehr in ambulanten Praxen oder Zentren behandelt werden können [78, 79]. Dies kann u.a. die stationäre Behandlung von schweren Infektionen, kardialer Insuffizienz oder Kachexie umfassen [67]. Die Hospitalisierungen aus jeglichen oder aus kardiovaskulären Ursachen stehen im direkten Zusammenhang mit der ausgeprägten körperlichen Beeinträchtigung. Vermehrte und längere Krankenhausaufenthalte sowie eine hieraus resultierende, zunehmende Pflegebedürftigkeit stellen eine erhebliche Belastung dar, die sich nicht nur körperlich, sondern auch psychosozial negativ auf die Lebensqualität auswirken [78]. Aus diesem Grund ist der Endpunkt Hospitalisierung grundsätzlich als patientenrelevant zu betrachten.

Aus den vorgenannten Gründen ist die Hospitalisierung patientenrelevant.

Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS, des PGI-C und des PGI-S

Der allgemeine Gesundheitszustand wird erheblich durch die belastende, krankheitsbedingte Symptomatik beeinflusst. Deshalb ist die Reduktion der progredienten Symptomatik und der daraus resultierenden Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes durch eine zielgerichtete medikamentöse Behandlung ein wichtiges Therapieziel bei der Behandlung der hATTR-PN. Der allgemeine Gesundheitszustand kann durch die Fragebögen EQ-5D VAS, den PGI-C und den PGI-S im Rahmen von klinischen Studien erfasst werden.

Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS

Die EQ-5D VAS ist ein generischer Fragebogen, welcher zur Bestimmung des allgemeinen Gesundheitszustandes verwendet wird. Dieser beinhaltet keine krankheitsspezifischen Fragen, sondern die Einschätzung des Gesundheitszustandes durch die Patient:innen.

Operationalisierung

Die VAS des patientenberichteten Fragebogens EQ-5D ist ein quantitatives Maß bei dem die Patient:innen ihren Gesundheitszustand anhand einer Skala von 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) selbst einschätzen [83]. Für die Bewertung der klinischen Relevanz wurde in der Responderanalyse ein Unterschied von 15% der Skalenspannbreite berücksichtigt. Die Erhebung erfolgte zu Baseline und zu den Behandlungszeitpunkten Woche 37 und Woche 81 [15]. Die Veränderung des Gesundheitszustandes wurde in Form einer Verbesserung und einer Verschlechterung im Vergleich gegenüber Baseline dargestellt.

Validität

Die EQ-5D VAS ist ein krankheitsübergreifendes, breit eingesetztes valides Messinstrument, welches zur Erhebung des allgemeinen Gesundheitszustandes der Patient:innen, sowie der Verbesserung oder Verschlechterung dessen, zuverlässig angewendet wird [83, 84].

Patientenrelevanz

Patient:innen mit hATTR-PN leiden unter einer vielseitig ausgeprägten Symptomatik, welche den allgemeinen Gesundheitszustand negativ beeinflusst. Eine Verbesserung des Gesundheitszustandes ist gemäß § 2 der AM-NutzenV sowie § 3 des 5. Kapitels der VerfO ein patientenrelevanter Endpunkt [85]. Die EQ-5D VAS wurde im vorliegenden AWG der hATTR-PN als solcher bereits vom G-BA anerkannt [13, 51, 52].

Aus den vorgenannten Gründen ist die Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS patientenrelevant.

Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen anhand des PGI-C

Der PGI-C ist ein patientenberichteter Fragebogen, der die Wahrnehmung der Patient:innen über ihren Gesundheitszustand im Zeitverlauf bewertet.

Dabei geben die Patient:innen an, ob eine Änderung ihres Gesundheitszustandes seit Beginn der Behandlung vorliegt [86].

Operationalisierung

Der PGI-C besteht aus einer Frage bei der die Patient:innen die allgemeine Veränderung ihres Gesundheitszustandes seit Behandlungsbeginn auf einer fünfstufigen Skala von 1 „viel besser“ bis 5 „viel schlechter“ beurteilen. Die Erhebung erfolgte zu Baseline und zu den Behandlungszeitpunkten Woche 37 und Woche 81 [15]. Für die Bewertung der klinischen Relevanz wurde in der Responderanalyse eine Änderung zu „viel besser“ und „ein wenig besser“ als eine Verbesserung und eine Änderung zu „ein wenig schlechter“ oder „viel schlechter“ als eine Verschlechterung gewertet.

Validität

Der PGI-C ist ein krankheitsübergreifendes, breit eingesetztes valides Messinstrument zur patientenbasierten Erhebung von Verbesserungen oder Verschlechterungen des allgemeinen Gesundheitszustandes [87].

Patientenrelevanz

Patient:innen mit hATTR-PN leiden unter einer vielseitig ausgeprägten Symptomatik, welche ihren allgemeinen Gesundheitszustand negativ beeinflusst. Eine Verbesserung des Gesundheitszustandes ist gemäß § 2 der AM-NutzenV sowie § 3 des 5. Kapitels der VerfO ein patientenrelevanter Endpunkt [85]. Die Fragebögen PGI-C und PGI-S wurden in vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren anderer Indikationen vom G-BA anerkannt [88–90].

Aus den vorgenannten Gründen ist die Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand des PGI-C patientenrelevant.

Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen anhand des PGI-S

Der PGI-S ist ein patientenberichteter generischer Fragebogen, der zur Bewertung der Schwere einer Erkrankung verwendet werden kann. Es handelt sich um eine einfache, direkte, leicht zu verwendende, fünfstufige Skala, die für Kliniker und Patient:innen intuitiv verständlich ist [15].

Operationalisierung

Der PGI-S besteht aus einer Frage bei der die Patient:innen den Schweregrad ihrer Erkrankung in einer fünfstufigen Skala von 0 „nicht vorhanden“ bis 5 „sehr schwer“ beurteilen. Die Erhebung erfolgte zu Baseline und zu den Behandlungszeitpunkten Woche 37 und Woche 81. Die Veränderung des Gesundheitszustandes wurde in Form einer Verbesserung und einer Verschlechterung dargestellt [15]. Für die Bewertung der klinischen Relevanz wurde in der Responderanalyse ein Unterschied von 1 Punkt berücksichtigt.

Validität

Der PGI-S ist ein krankheitsübergreifendes, breit eingesetztes valides Messinstrument zur patientenbasierten Erhebung des aktuellen allgemeinen Gesundheitszustandes [87, 91, 92].

Patientenrelevanz

Patient:innen mit hATTR-PN leiden unter einer vielseitig ausgeprägten Symptomatik, welche den allgemeinen Gesundheitszustand der Patient:innen negativ beeinflusst. Eine Verbesserung des Gesundheitszustandes ist gemäß § 2 der AM-NutzenV sowie § 3 des 5. Kapitels der VerfO ein patientenrelevanter Endpunkt [85]. Der Fragebogen PGI-S wurde in Nutzenbewertungsverfahren vom G-BA bereits anerkannt [90, 93].

Aus den vorgenannten Gründen ist die Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand des PGI-S patientenrelevant.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Veränderung der Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk QoL-DN und des SF-36

Die hATTR-PN zeichnet sich durch schwerwiegende Symptome aus, welche die Patient:innen bei der Ausübung alltäglicher Aktivitäten oftmals massiv beeinträchtigen. Dies wirkt sich mit zunehmender Progredienz der Erkrankung auf ihre Lebensqualität aus [41, 53]. Zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde der krankheitsspezifische Fragebogen Norfolk QoL-DN und der generische Fragebogen SF-36 herangezogen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk QoL-DN

Der Norfolk QoL-DN ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen, der die Veränderung der Lebensqualität, insbesondere der körperlichen Funktionsfähigkeit, der Rollenfunktion und der körperlichen Gesundheitsprobleme, bestimmt.

Operationalisierung

Der Norfolk QoL-DN ist ein patientenberichteter Fragebogen, welcher aus 35 Fragen besteht, die sich in fünf Domänen unterteilen. Die Fragen umfassen die Bereiche Symptomatik und Alltagsaktivität. Diese Subdomänen beinhalten Fragen zu Symptomen (acht Fragen), physischen Funktionen/großen Nervenfasern (15 Fragen), kleinen Nervenfasern (vier Fragen), autonomen Funktionen (drei Fragen) und Alltagsaktivitäten (fünf Fragen). Die Fragen zur Symptomatik zielen auf die Wahrnehmung neuropathischer Symptome ab und können mit einem Wert zwischen 0 bis 1 bewertet werden. Anhand der Domäne Alltagsaktivität wird die Fähigkeit der Patient:innen trotz der Erkrankung Alltagsaktivitäten ausführen zu können bewertet. Je nach Frage können Werte auf einer 5-Punkte-Verteilung oder auf einer Skala zwischen -2 und 2 vergeben werden. Der Gesamtwert kann zwischen -4 und 136 liegen, wobei ein höherer Wert eine Verschlechterung der Lebensqualität bedeutet (Tabelle 4-9). Die Erhebung erfolgte zu Baseline und zu den Behandlungszeitpunkten Woche 35, Woche 66 und Woche 85 [15]. Für die Bewertung der klinischen Relevanz wurde ein Unterschied von 15% der Skalenspannbreite berücksichtigt. Die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde in Form der Verbesserung und der Verschlechterung im Vergleich gegenüber Baseline dargestellt.

Tabelle 4-9: Komponenten und Bewertungsskala des Norfolk QoL-DN

Domäne	Skala	Anzahl Fragen
Physische Funktion / Große Nervenfasern	-4-56	Bestehend aus 15 Fragen
Alltagsaktivitäten	0-20	Bestehend aus 5 Fragen
Symptome	0-32	Bestehend aus 8 Fragen
Kleine Nervenfasern	0-16	Bestehend aus 4 Fragen
Autonome Funktionen	0-12	Bestehend aus 3 Fragen
Norfolk QoL-DN Gesamt	-4-136	/
Norfolk QoL-DN: <i>Norfolk Quality of Life - Diabetic Neuropathy</i> Quelle: [26]		

Validität

Der Norfolk QoL-DN ist ein krankheitsspezifischer, validierter Fragebogen, der zur Erhebung des Einflusses der diabetischen Neuropathie auf die Lebensqualität der Patient:innen entwickelt wurde. Der Norfolk QoL-DN ist zudem ein zuverlässiger Indikator für den Einfluss der neuropathischen Symptomatik auf die Lebensqualität der Patient:innen mit hATTR-PN, sowohl im Ausmaß als auch in der Schwere [94–96].

Patientenrelevanz

Die Symptome, insbesondere der Verlust der Mobilität und der Störung des Gastrointestinaltrakts, schränken die Patient:innen enorm in der Ausübung alltäglicher Aktivitäten ein, was zu einer starken psychischen und emotionalen Belastung sowie sozialer Isolation führen kann [41, 53]. Deshalb gehört, neben der Stabilisierung der belastenden Symptomatik, die Verbesserung bzw. der Erhalt der Lebensqualität, einhergehend mit dem Erhalt der Autonomie durch die Fähigkeit zur Ausführung von alltäglichen Aktivitäten, zu den obersten Therapiezielen [8]. Durch die Selbstbeantwortung des Norfolk QoL-DN-Fragebogens können die betroffenen Patient:innen mit einer hATTR-PN selbst die für sie relevanten Änderungen der Symptomatik und die Einschränkungen ihrer Alltagsaktivitäten bewerten [15]. Deshalb ist dieser Endpunkt als patientenrelevant anzusehen. Dies wurde durch den G-BA in mehreren Nutzenbewertungsverfahren bestätigt [97–100]. Außerdem ist eine Veränderung in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß § 2 der AM-NutzenV sowie § 3 des 5. Kapitels der VerfO grundsätzlich als patientenrelevant anzusehen [85].

Aus den vorgenannten Gründen ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk QoL-DN patientenrelevant.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des SF-36

Der SF-36 ist ein generischer Fragebogen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Operationalisierung

Der SF-36 ist ein patientenberichteter Fragebogen, welcher aus insgesamt 36 Komponenten besteht. Diese Komponenten setzen sich aus acht Domänen (Körperliche Funktionsfähigkeit, Körperliche Rollenfunktion, Körperliche Schmerzen, Allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, Soziale Funktionsfähigkeit, Emotionale Rollenfunktion und Psychisches Wohlbefinden) zusammen. Diese Domänen werden in eine körperliche (*Physical Component Summary*, PCS) und eine psychische (*Mental Component Summary*, MCS) Summenskala zusammengefasst und können jeweils einen Gesamtwert zwischen 0 und 100 annehmen. Die Erhebung erfolgte zu Baseline und zu den Behandlungszeitpunkten Woche 35, Woche 65 und Woche 85. Patient:innen, die die Responseschwelle von $\geq 10\%$ im Vergleich zu Baseline überschreiten, wurden als Responder gewertet. Die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde in Form der Verbesserung und der Verschlechterung im Vergleich gegenüber Baseline dargestellt.

Validität

Der SF-36 ist ein generischer, etablierter und validierter Fragebogen zur Bewertung der physischen und mentalen Lebensqualität [98, 101, 102].

Patientenrelevanz

Wie bereits für den Norfolk QoL-DN beschrieben, leiden die Patient:innen an einer belastenden Symptomatik und ständigen Schmerzen, welche die Ausübung alltäglicher Aufgaben verhindert, sowie zu einer starken psychischen und emotionalen Belastung bis hin zu sozialer Isolation führt [43]. Die Auswirkung der Symptome auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität kann durch den SF-36 bestimmt werden, da dieser Lebensqualitätsfragebogen die körperliche Funktionsfähigkeit, die körperliche Rollenfunktion, die körperlichen Schmerzen, die allgemeine Gesundheitswahrnehmung, die Vitalität, die soziale Funktionsfähigkeit, die emotionale Rollenfunktion und das psychische Wohlbefinden abfragt. Deshalb ist dieser Endpunkt als patientenrelevant anzusehen. Zudem ist eine Veränderung in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß § 2 der AM-NutzenV sowie § 3 des 5. Kapitels der VerfO grundsätzlich patientenrelevant [85].

Aus den vorgenannten Gründen ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des SF-36 patientenrelevant.

Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse

Operationalisierung

Die Erhebung von UE erfolgte kontinuierlich ab Interventionsbeginn bis zum jeweiligen Datenschnitt der Analyse. Alle UE wurden gemäß MedDRA Version 25.0 kodiert und in *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) zusammengefasst. Behandlungsbedingte UE waren dabei definiert als UE, die nach der ersten Interventionsdosis auftraten oder sich verschlechterten. Wenn sich der Schweregrad im Studienverlauf änderte, wurde das UE für jeden Schweregrad erhoben.

Ein SUE wurde gemäß des *International Councils for Harmonization (ICH)* definiert als ein UE, welches mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt:

- Tödlich verlief
- Sofort lebensbedrohlich war
- Eine Hospitalisierung oder Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung erforderte
- In einer anhaltenden oder erheblichen Behinderung/Unfähigkeit resultierte
- Eine angeborene Anomalie oder ein Geburtsfehler war
- Ein wichtiges medizinisches Ereignis darstellte, welches die Patient:innen gefährdete oder eine medizinische Intervention erforderte

Im vorliegenden Dossier werden UE dargestellt, wenn diese bei mindestens 10% der Patient:innen bzw. bei mindestens 10 Patient:innen UND bei mindestens 1% der Patient:innen in einem Interventionsarm auftraten. Bei SUE und schweren UE, wenn bei mindestens 5% der Patient:innen bzw. bei mindestens 10 Patient:innen UND bei mindestens 1% der Patient:innen in einem Interventionsarm auftraten. Eine Darstellung der UE, SUE und schweren UE erfolgte als Gesamtrate, sowie nach SOC und PT.

In der Studie NEURO-TTTransform wurden folgende UESI definiert:

- Thrombozytopenie
- Glomerulonephritis
- Augenerkrankungen, die im Zusammenhang mit einem Vitamin A-Mangel stehen

Zusätzlich wurden andere UE von besonderem Interesse dargestellt.

Validität

Die Erfassung des Verträglichkeitsprofils eines Arzneimittels ist im Rahmen von klinischen Interventionsstudien obligat und erfolgt standardisiert gemäß ICH-Standard [103]. Diese verträglichkeitsrelevanten Endpunkte gelten daher als valide.

Patientenrelevanz

Da es sich bei der medikamentösen Therapie der hATTR-PN um eine lebenslange Dauertherapie handelt, sollte die eingesetzte Therapie ein gutes Verträglichkeitsprofil aufweisen, um eine zusätzliche Belastung der Patient:innen möglichst so gering wie möglich zu halten. [10]. Zusätzlich gilt das Auftreten von UE im Zuge einer Therapie als grundsätzlich patientenrelevant. Eine Reduzierung von Nebenwirkungen von Arzneimitteln ist gemäß § 2 der AM-NutzenV sowie § 3 des 5. Kapitels der VerfO als ein patientenrelevantes therapeutisches Ziel anzusehen [13, 85].

Statistische Darstellung der Ergebnisse

Statistische Methodik

Analysepopulation

Das Intention-to-Treat (ITT)-Analyseset im Rahmen des Dossiers zur frühen Nutzenbewertung umfasst alle Patient:innen, die auf Eplontersen oder Inotersen randomisiert wurden. Patient:innen werden entsprechend der randomisierten Behandlung analysiert, unabhängig davon, welche Intervention tatsächlich verabreicht wurde. Diese Definition entspricht dem *as randomized*-Analyseset gemäß SAP der Studie [26]. Das ITT-Analyseset wurde für die Berichterstattung zu Endpunkten der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie für die Zusammenfassung demographischer Patientenmerkmale verwendet.

Das *Safety*-Analyseset umfasst alle Patient:innen, die in den Eplontersen oder Inotersen Arm randomisiert wurden und mindestens eine Dosis erhalten haben. Patient:innen werden gemäß der tatsächlich erhaltenen Behandlung ausgewertet. Ergebnisse zu Endpunkten der Verträglichkeit sowie Angaben zur früheren Medikation und Begleitmedikation werden anhand des *Safety*-Analyseset zusammengefasst.

Auswertung der Endpunkte

Responderanalysen

Bei Endpunkten der Morbidität und Lebensqualität wurden Responderanalysen basierend auf dem ITT-Analyseset durchgeführt. Es wurde jeweils je Behandlungsarm die Anzahl und der Anteil der Patient:innen ermittelt, die eine klinisch relevante Verbesserung bzw. Verschlechterung gegenüber dem Baselinewert oder (für Endpunkte, bei denen keine Erhebung des Baselinewerts vorgesehen war) dem Beginn der Behandlung erreichten. Bei Analysen zur Veränderung gegenüber Baseline wurden nur Patient:innen mit vorhandenem Baselinewert berücksichtigt. Die jeweiligen Responderschwellen sind den Operationalisierungen der einzelnen Endpunkte zu entnehmen (4.3.1.3.1). Es wurden alle erhobenen Daten für die Auswertung berücksichtigt. Das gilt auch für Daten, die nach Abbruch der Studienmedikation erhoben wurden. Patient:innen mit einem fehlenden Wert bei einer Visite werden als Non-Responder betrachtet. Zum Vergleich der Behandlungsarme werden das Relative Risiko (RR), das Odds Ratio (OR) und die Risikodifferenz (RD) dargestellt. Das RR wurde über ein log-binomiales Regressionsmodell und das OR über ein logistisches Regressionsmodell bestimmt. Zur Ermittlung der RD wurde eine Kovarianzanalyse (Regressionsmodell mit Identitätslink) durchgeführt.

In allen Modellen wurden Behandlungsgruppe und Krankheitsstadium als Faktoren sowie (sofern im Rahmen der Erhebung vorgesehen) der Baselinewert als Kovariate spezifiziert. Falls ein Modell nicht konvergierte, wurde ein vereinfachtes Modell mit nur der Behandlungsgruppe als Faktor durchgeführt. Falls in einem Studienarm kein Ereignis bzw. 100% aller Ereignisse beobachtet wurden, wurde für die Ermittlung des RR und des OR eine Kontinuitätskorrektur von 0,5 für jede der Zellen vorgenommen und ein vereinfachtes Modell mit nur der

Behandlungsgruppe als Faktor geschätzt. Für die Berechnung der RD wurde keine Kontinuitätskorrektur durchgeführt.

Zur Bewertung des Behandlungsunterschieds wird primär das RR herangezogen.

Kontinuierliche Auswertung

Bei allen Endpunkten der Morbidität und Lebensqualität wurden Kovarianzanalysen (*Analysis of Covariance* [ANCOVA], sofern nur zwei Erhebungszeitpunkte vorlagen) bzw. gemischte Modelle mit Messwiederholungen (*Mixed Model Repeated Measures* [MMRM], nur für den Endpunkt Serum-TTR) mit Behandlung, Krankheitsstadium und Baselinewert als Kovariaten berechnet. Im MMRM wurde zusätzlich für die Visite und die Interaktion zwischen Behandlung und Visite adjustiert. Es wurden jeweils alle verfügbaren Daten berücksichtigt, ungeachtet vorzeitiger Abbrüche der Studienmedikation. Im MMRM wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix zur Verwendung der „*Within-Subject Errors*“ verwendet, und die Kenward-Roger-Approximation zur Anpassung der Standardfehler.

Dargestellt wird jeweils die mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline pro Studienarm sowie die adjustierte Mittelwertdifferenz (*Least Squares Mean Difference*, LS-MWD) zwischen den Studienarmen mit entsprechenden 95%-Konfidenzintervall (KI) und p-Werten. Die standardisierte Mittelwertdifferenz wurde ermittelt als die Differenz geteilt durch die gepoolte Standardabweichung, multipliziert mit einem Korrekturfaktor für die Stichprobengröße.

Verträglichkeit

Bei den Endpunkten der Verträglichkeit werden jeweils je Behandlungsarm die Anzahl und der Anteil der Patient:innen in der Population des *Safety*-Analysesets mit mindestens einem Ereignis dargestellt, sofern nicht abweichend definiert. Ergebnisse zu UE nach SOC und PT werden gemäß den Anforderungen der Modulvorlage dargestellt. Zum Vergleich der Behandlungsarme wurden aufgrund geringer Ereigniszahlen unstratifizierte Schätzer für das RR, das OR und die RD ermittelt. Falls in einem Studienarm kein Ereignis bzw. 100% aller Ereignisse beobachtet wurden, wurde für die Ermittlung des RR und des OR eine Kontinuitätskorrektur von 0,5 für jede der Zellen vorgenommen. Für die Ermittlung der RD erfolgte keine Kontinuitätskorrektur. P-Werte wurden basierend auf einem exakten Test nach Fisher ermittelt.

Auswertungszeitpunkte

In der Studie NEURO-TTTransform erfolgte ein Behandlungswechsel, bei dem alle Patient:innen aus dem Vergleichsarm Inotersen zu Woche 37 in den Behandlungsarm Eplontersen wechselten. Daher kann der direkte Vergleich von Eplontersen gegenüber Inotersen nur bis Woche 37 dargestellt werden. Der Auswertungszeitpunkt für die jeweiligen Endpunkte erfolgte zu:

- Woche 35 für die Endpunkte NIS, mNIS+7, NSC, Serum-TTR, PND-Score, Hospitalisierungen, Norfolk QoL-DN, SF-36 und UE bzw.

- Woche 37 für die Endpunkte 10MWT, R-ODS, COMPASS-31 und EQ-5D VAS.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

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

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{8, 6} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame

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

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

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

(gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Die Darstellung des Zusatznutzens erfolgt anhand der Studie NEURO-TTRansform. Es wurde keine weitere RCT zu Eplontersen identifiziert. Somit ist keine Meta-Analyse möglich.

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.

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

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 4.3.1.3.1.1).

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 Erhebung etwaiger Effektmodifikation aufgrund von Subgruppenmerkmalen wurden folgende Subgruppenmerkmale definiert und ausgewertet:

- Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)
- Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)
- Abstammung (Weiß vs. Andere)
- Region (Nordamerika vs. Europa vs. Andere)
- Vorhergehende Behandlung mit Vyndaqel[®] oder Diflunisal (Ja vs. Nein)
- V30M-Mutation (Ja vs. Nein)
- Krankheitsstadium (FAP-Stadium 1 vs. FAP-Stadium 2)
- Familiäre Amyloid-bedingte Kardiomyopathie-Diagnose (Ja vs. Nein)
- Kardiomyopathie (Ja vs. Nein)

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁹. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche¹⁰ 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)¹¹ und Rücker (2012)¹² 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 ist¹³.

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).

⁹ 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.

¹⁰ 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.

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

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

¹³ Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{14, 15, 16}

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

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

Nicht zutreffend.

¹⁴ 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.

¹⁵ 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

¹⁶ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-10: 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
ION-682884-CS1 (NCT03728634)	Nein	Ja ^a	Abgeschlossen	12/2018 - 02/2020	Eplontersen Placebo
NEURO-TTRansform (NCT04136184)	Ja	Ja ^a	Abgeschlossen	01/2020 - 07/2023 Behandlungswechsel Inotersen zu Eplontersen zu Woche 37 Behandlungsende Eplontersen zu Woche 85	Eplontersen Inotersen (bis Woche 34)
ION-682884-CS20 (NCT04302064)	Nein	Ja ^a	Abgeschlossen	03/2020 - 09/2020	Eplontersen Placebo
CARDIO-TTRansform (NCT04136171)	Ja	Ja ^a	Laufend	03/2021 - ca. 04/2026	Eplontersen Placebo
EPIC-ATTR (NCT06194825)	Nein	Ja	Laufend	12/2023 - ca. 03/2027	Eplontersen Placebo
a: AstraZeneca als Rechtsnachfolger von Ionis Pharmaceuticals, dem ursprünglichen Sponsor der Studie. NCT: National Clinical Trail; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)					

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

Stand der Information: 18.02.2025

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-10 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-11: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
ION-682884-CS1 (NCT03728634)	Andere Patientenpopulation
ION-682884-CS20 (NCT04302064)	Andere Patientenpopulation
CARDIO-TTRansform (NCT04136171)	Keine Ergebnisse vorliegend
EPIC-ATTR (NCT06194825)	Andere Patientenpopulation
NCT: National Clinical Trail; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche wurde am 17.03.2025 durchgeführt und ergab insgesamt 58 Treffer, darunter 24 Duplikate. Die verbliebenen 34 Publikationen wurden von zwei Reviewern unabhängig voneinander auf ihre Relevanz für die Nutzenbewertung anhand der in Tabelle 4-5 genannten Ein- und Ausschlusskriterien untersucht. Auf Ebene der Titel und

Abstracts wurden 23 Publikationen ausgeschlossen werden. Die verbliebenen 11 Publikationen wurden auf Ebene der Volltexte gesichtet. Es wurden 5 nutzenbewertungsrelevante Publikationen identifiziert [104–108].

Der Verlauf der bibliografischen Literaturrecherche ist in Abbildung 4-1 dargestellt.

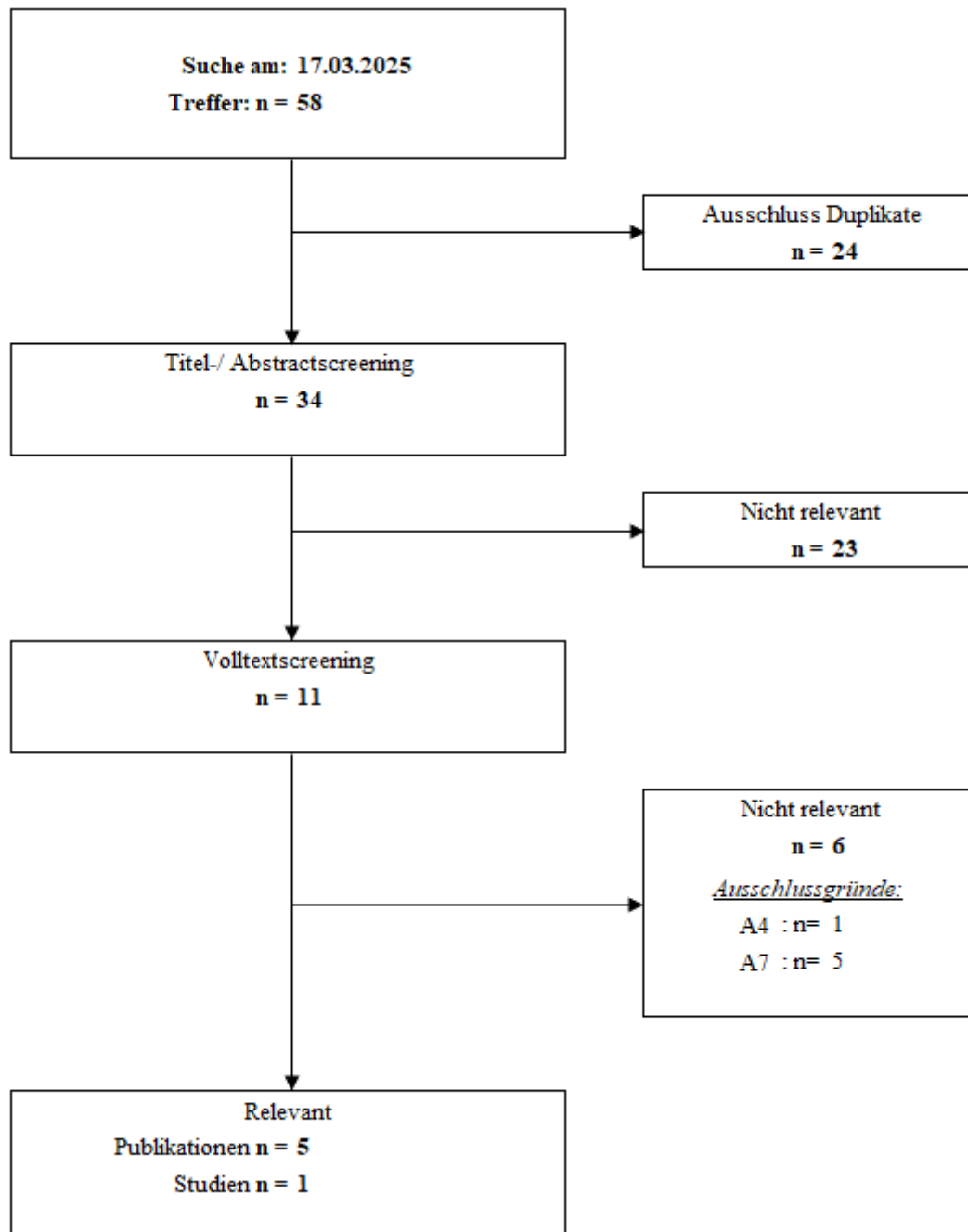


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-10) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-12: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
NEURO-TTRansform	ClinicalTrials.gov NCT04136184 [109]	Ja	Ja	Abgeschlossen
	WHO-ICTRP [110]			
	EU-CTR 2019-001698-10 [111]			
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. EU-CTR: <i>European Union Clinical Trials Register</i>; EudraCT: <i>European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database</i>; NCT: <i>National Clinical Trail</i>; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); WHO ICTRP: <i>WHO International Clinical Trials Registry Platform</i>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 17.03.2025

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 4-10) 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 4-13: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 17.03.2025

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 0) 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 4-14: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
-	-	-	-	-	-	-
aktivkontrolliert						
NEURO-TTRans-form	Ja	Ja ^e	Ja	Ja [8, 112]	Ja [109–111]	Ja [104–108]
a: Bei Angabe „Ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z.B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. e: AstraZeneca als Rechtsnachfolger von Ionis Pharmaceuticals, dem ursprünglichen Sponsor der Studie. RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-15: 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
NEURO- TTRansform	Multizentrische, randomisierte, kontrollierte, offene Phase-3-Studie mit einseitigem <i>Cross- over</i>	Erwachsene mit hATTR-vermittelter Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 und 2 (basierend auf FAP oder Coutinho- Stadium) und nachgewiesener Mutation im TTR- Gen	Eplontersen (N=144) Inotersen (N=24)	<u>Screeningphase:</u> ≤10 Wochen <u>Randomisierung</u> <u>Behandlungsphase:</u> 85 Wochen Letzte Dosis Inotersen: Woche 34 Letzte Dosis Eplontersen: Woche 81 <u>Behandlungswechsel:</u> Inotersen zu Eplontersen: Woche 37 <u>Nachbeobachtung:</u> 20 Wochen oder Einschluss in LTE- Studie (ION-682884- CS13)	Multizentrisch, 47 Standorte in 16 Ländern (Argentinien, Australien, Brasilien, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Italien, Kanada, Neuseeland, Portugal, Spanien, Schweden, Taiwan, Türkei, USA und Zypern) <u>Studienbeginn / erstes Screening:</u> 11.12.2019 <u>Letzte Intervention:</u> 02.03.2023 <u>Studienende:</u> 12.07.2023	<u>Primäre Endpunkte:</u> – Serum-TTR – mNIS+7 – Norfolk QoL-DN <u>Sekundäre Endpunkte:</u> – NSC – SF-36 PCS – PND – mBMI <u>Explorative Endpunkte:</u> – 10MWT – R-ODS – COMPASS-31 – EQ-5D-5L – SF-36 MCS – Hospitalisierungen – ECHO-Parameter – NT-proBNP – PGI-C – PGI-S

Datenschnitte:

Interimanalyse zu
Woche 35:
18.04.2022

Post-hoc-
Datenschnitt für
Safety^a:
19.07.2022

Finale Analyse zu
Woche 66:
Bis Studientag 456
des finalen
Datenschnitts

Finaler Datenschnitt
zu Woche 85+ (Ende
der Behandlung):
07.04.2023

a: Nach Forderung der FDA erfolgte die Erhebung zur *Safety* nachdem mind. 100 Patient:innen mind. 1 Jahr lang mit Eplontersen behandelt wurden.

10MWT: 10-Meter Walk Test, COMPASS-31: Composite Autonomic Symptom Score-31; ECHO: Echokardiogramm; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Levels; FDA: Food and Drug Administration; hATTR: hereditärer Transthyretin-vermittelter Amyloidose; FAP: Familiäre Amyloid-Polyneuropathie, LTE: Langzeitextension (Long-term Extension); mBMI: Modified Body Mass Index; mNIS+7: Modified Neuropathy Impairment Score +7; Norfolk QoL-DN: Norfolk Quality of Life - Diabetic Neuropathy; NSC: Neuropathy Symptom and Change; NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; PGIC: Patient Global Impression of Change; PCS: Physical Component Summary; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PND: Polyneuropathy Disability; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); R-ODS: Rasch-built Overall Disability Score; SF-36: Short Form-36; TTR: Transthyretin

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Intervention	Kontrolle	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
NEURO-TTRansform	Woche 1-81 <u>Eplontersen</u> 45 mg subkutan, alle 4 Wochen	Woche 1-34 <u>Inotersen</u> 300 mg subkutan, wöchentlich Woche 37-81 <u>Eplontersen</u> 45 mg subkutan, alle 4 Wochen	Woche 1-81 Empfohlene Tagesdosis ^a an <u>Vitamin A</u> oral, täglich (ca. 3000 IU Vitamin A pro Tag)
a: Basierend auf länderspezifischen Vorgaben. IU: Internationale Unit; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)			

Studie NEURO-TTRansform

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

Patientencharakteristika	Eplontersen N=144	Inotersen N=24
Demographische Charakteristika		
Alter (Jahre)		
N	144	24
MW (SD)	53,0 (15,0)	51,1 (14,4)
Median	51,5	49,5
Min-Max	24,0-82,0	30,0-77,0
Altersgruppe 1 (Jahre), n (%)		
<65	100 (69,4)	16 (66,7)
65-74	36 (25,0)	7 (29,2)
≥75	8 (5,6)	1 (4,2)
Altersgruppe 2 (Jahre), n (%)		
<65	100 (69,4)	16 (66,7)
≥65	44 (30,6)	8 (33,3)
Geschlecht, n (%)		
Männlich	100 (69,4)	16 (66,7)
Weiblich	44 (30,6)	8 (33,3)

Patientencharakteristika	Eplontersen N=144	Inotersen N=24
Abstammung 1, n (%)		
Weiß	112 (77,8)	19 (79,2)
Nicht-Weiß	30 (20,8)	4 (16,7)
Unbekannt/Andere	2 (1,4)	1 (4,2)
Abstammung 2, n (%)		
Asiatisch	22 (15,3)	2 (8,3)
Unbekannt	1 (0,7)	1 (4,2)
Schwarz oder Afroamerikanisch	5 (3,5)	0
Weiß	112 (77,8)	19 (79,2)
Andere	3 (2,1)	2 (8,3)
Multiple	1 (0,7)	0
Ethnie, n (%)		
Hispanic oder Latino	22 (15,3)	5 (20,8)
Nicht Hispanic oder Latino	120 (83,3)	18 (75,0)
Unbekannt	2 (1,4)	1 (4,2)
Region, n (%)		
Nordamerika	21 (14,6)	5 (20,8)
Europa	54 (37,5)	10 (41,7)
Südamerika/Australasien/Asien	69 (47,9)	9 (37,5)
Größe (cm)		
N	138	22
MW (SD)	169,4 (9,2)	172,7 (9,1)
Median	170	172,5
Min-Max	149,0-188,0	161,0-202,0
Gewicht (kg)		
N	141	23
MW (SD)	70,3 (15,8)	79,2 (19,3)
Median	68,5	75,9
Min-Max	40,0-113,7	46,3-127,0
Gewichtsgruppe (kg), n (%)		
<65	52 (36,1)	4 (16,7)
≥65	89 (61,8)	19 (79,2)
Unbekannt	3 (2,1)	1 (4,2)
BMI (kg/m²)		
N	138	22
MW (SD)	24,4 (4,9)	26,4 (5,4)

Patientencharakteristika	Eplontersen N=144	Inotersen N=24
Median	24,1	25,9
Min-Max	15,4-35,4	16,0-39,6
Krankheitsspezifische Charakteristika und vorausgegangene Therapien		
NIS zu Baseline, Punkte		
N	144	24
MW (SD)	46,3 (29,9)	37,6 (24,4)
Median	41,6	29,3
Min-Max	4,0-127,8	11,5-86,5
NIS zu Baseline, Punkte		
<50	87 (60,4)	17 (70,8)
50-99	47 (32,6)	7 (29,2)
≥100	10 (6,9)	0
Krankheitsstadium (FAP), n (%)		
Stadium 1	115 (79,9)	18 (75,0)
Stadium 2	29 (20,1)	6 (25,0)
PND-Score, n (%)		
I	56 (38,9)	12 (50,0)
II	61 (42,4)	8 (33,3)
IIIa	16 (11,1)	3 (12,5)
IIIb	10 (6,9)	1 (4,2)
Unbekannt	1 (0,7)	0
TTR-Genotyp, n (%)		
V30M	85 (59,0)	16 (66,7)
Nicht V30M	59 (41,0)	8 (33,3)
V30M-Mutation, n (%)		
Ja	85 (59,0)	16 (66,7)
Nein	59 (41,0)	8 (33,3)
Vorausgegangene Behandlung mit Tetramer-Stabilizer^a, n (%)		
Ja	100 (69,4)	15 (62,5)
Nein	44 (30,6)	9 (37,5)
Kardiomyopathie, n (%)		
Ja	49 (34,0)	9 (37,5)
Nein	95 (66,0)	15 (62,5)
Familiäre, Amyloid-bedingte Kardiomyopathie, n (%)		
Ja	39 (27,1)	7 (29,2)
Nein	105 (72,9)	17 (70,8)

Patientencharakteristika	Eplontersen N=144	Inotersen N=24
NYHA-Klassifikation, n (%)		
Klasse I	105 (72,9)	17 (70,8)
Klasse II	39 (27,1)	7 (29,2)
NT-proBNP (pmol/L)		
N	143	24
MW (SD)	54,0 (122,6)	30,8 (42,2)
Median	14	10,5
Min-Max	1,0-821,0	2,0-157,0
eGFR (mL/min/1,73m²), n (%)		
<60	6 (4,2)	0
≥60	134 (93,1)	23 (95,8)
Unbekannt	4 (2,8)	1 (4,2)
Krankheitsdauer in Monaten seit Diagnose der familiären Amyloid-Polyneuropathie (FAP)		
N	144	24
MW (SD)	46,8 (58,1)	45,7 (54,1)
Median	30	28,5
Min - Max	0,0-379,0	2,0-232,0
Krankheitsdauer in Monaten seit Auftreten von Symptomen der familiären Amyloid-Polyneuropathie (FAP)		
N	143	24
MW (SD)	67,7 (50,9)	72,5 (111,0)
Median	54	42,5
Min-Max	5,0-354,0	8,0-567,0
Krankheitsdauer in Monaten seit Diagnose der familiären Amyloid-Kardiomyopathie		
N	39	7
MW (SD)	18,5 (21,4)	15,6 (9,2)
Median	8	14
Min-Max	1,0-89,0	4,0-30,0
Krankheitsdauer in Monaten seit Auftreten von Symptomen der Familiären Amyloid-Kardiomyopathie		
N	30	5
MW (SD)	36,3 (63,8)	29,0 (28,1)
Median	18,5	15
Min-Max	1,0-354,0	5,0-75,0

Patientencharakteristika	Eplontersen N=144	Inotersen N=24
a: Tafamidis oder Diflunisal BMI: <i>Body Mass Index</i> ; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (<i>Estimated Glomerular Filtration Rate</i>); hATTR: Hereditäre Transthyretin-vermittelte Amyloidose; FAP: Familiäre Amyloid-Polyneuropathie; MW: Mittelwert; NIS: <i>Neuropathy Impairment Score</i> ; NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; NYHA: <i>New York Heart Association</i> ; SD: Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>); PND: <i>Polyneuropathy Disability</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); TTR: Transthyretin; V30M: Valin30Methionin		

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.

Beschreibung der Studie NEURO-TTRansform

Die Studie NEURO-TTRansform ist eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, offene Phase-3-Studie. Die Studie wurde in 16 Ländern (Argentinien, Australien, Brasilien, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Italien, Kanada, Neuseeland, Portugal, Spanien, Schweden, Taiwan, Türkei, USA und Zypern) durchgeführt. Ziel der Studie war die Untersuchung und Bewertung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Eplontersen bei erwachsenen Patient:innen mit hATTR-PN der Stadien 1 oder 2 im Vergleich zu einer externen Placebo-Kohorte der Studie NEURO-TTR. Als direkter Komparator wurde in beiden Studien Inotersen als Vergleichsarm mitgeführt. Die Studie NEURO-TTRansform umfasste eine 37-wöchige randomisierte Behandlungsphase (Eplontersen vs. Inotersen). Danach erfolgte ein Behandlungswechsel der Patient:innen unter Inotersen in den Eplontersen-Arm, sodass alle Patient:innen in der folgenden nicht-kontrollierten Phase Eplontersen erhielten (bis Woche 85). Der Vergleich von Eplontersen gegenüber Inotersen wurde post hoc für die Darstellung im vorliegenden Dossier analysiert.

Studienpopulation

In die Studie eingeschlossen wurden Erwachsene im Alter von 18 bis 82 Jahren mit hATTR-PN der Stadien 1 oder 2 und einer nachgewiesenen Mutation im TTR-Gen. Insgesamt wurden 218 Patient:innen gescreent, von denen 168 im Verhältnis 6:1 randomisiert wurden: 144 Patient:innen zu Eplontersen und 24 Patient:innen zu Inotersen. Alle randomisierten Patient:innen erhielten mindestens eine Dosis der Studienmedikation.

Die Patientencharakteristika sind in der Studienpopulation zwischen den beiden Behandlungsarmen Eplontersen und Inotersen weitestgehend ausgeglichen verteilt (Tabelle 4-17).

Die Mehrheit der Patient:innen war weißer Abstammung (77,8% bzw. 79,2%) und kam aus Europa und Nordamerika (52,1% bzw. 62,5%). Der Anteil der Frauen lag bei 30,6% bzw. 33,3%. Das mittlere Alter betrug 53,0 Jahre bzw. 51,1 Jahre, der mittlere BMI lag bei 24,4 bzw. 26,4.

Bei 59,0% bzw. 66,7% der Patient:innen lag eine V30M-Mutation vor. Zu Baseline befanden sich 79,9% bzw. 75,0% der Patient:innen im Krankheitsstadium 1, ein PND-Stadium von I oder II wurde bei 81,3% bzw. 83,3% und ein PND-Stadium $\geq$ IIIa bei 18,0% bzw. 16,7% berichtet. Der mittlere NIS-Wert betrug zu Baseline 46,3 bzw. 37,6 Punkte. Eine vorausgegangene Behandlung mit einem „Tetramer-Stabilizer“ erhielten 69,4% bzw. 62,5% der Patient:innen.

Dauer der Studie

Der Einschluss der ersten Patient:in war am 11.12.2019, die letzte Visite fand am 11.4.2023 statt. Die Studie wurde am 12.7.2023 abgeschlossen. Die randomisierte, kontrollierte Studienphase wurde nach Woche 35 abgeschlossen, danach erfolgte zu Woche 37 ein Behandlungswechsel der Patient:innen unter Inotersen in den Eplontersen-Arm. Die Behandlung mit Eplontersen erfolgte bis Woche 85. Das Studienschema ist in Abbildung 4-2 abgebildet. Eine Zwischenanalyse der Endpunkte wurde zu Woche 35 und die finale Analyse zur Wirksamkeit zu Woche 66 durchgeführt. Die Analyse zum Behandlungsende (*End of Treatment*, EOT) erfolgte zu Woche 85, vier Wochen nach der letzten Dosis mit Eplontersen. Zu Woche 85 begann eine 20-wöchige Nachbeobachtungsphase bzw. der Eintritt in die offene Erweiterung (*Open-Label Extension*, OLE)-Studie.

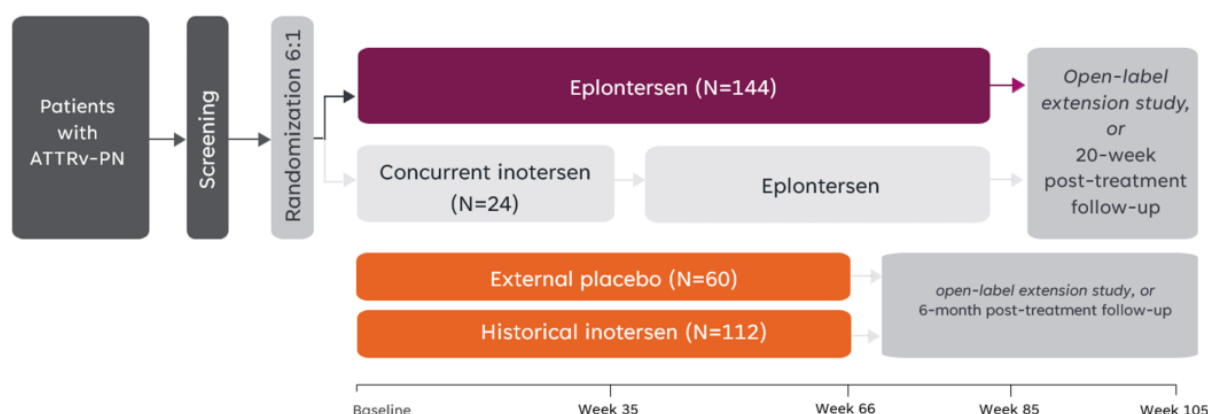


Abbildung 4-2: Studienschema der Studie NEURO-TTRansform

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: [8]

Die durchschnittliche Beobachtungsdauer betrug im Inotersen-Arm 32,5 Wochen und im Eplontersen-Arm 32,2 Wochen bis Woche 37 und über die Gesamtstudiendauer 87,8 Wochen. Die durchschnittliche Behandlungszeit betrug für Inotersen 33,0 Wochen und für Eplontersen 32,1 Wochen bis Woche 35 und für die Gesamtstudiendauer 78,8 Wochen.

Es schlossen 90,3% der zu Eplontersen randomisierten Patient:innen und 79,2% der zu Inotersen randomisierten Patient:innen die Studienbehandlung ab. Die Abbruchgründe sind in Tabelle 4-18 dargestellt.

Tabelle 4-18: Studienabbrüche – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Eplontersen (N=144) n (%)	Inotersen (N=24) n (%)
Patient:innen mit abgeschlossener bzw. abgebrochener Studienbehandlung		
Abgeschlossene Studienbehandlung	130 (90,3)	19 (79,2)
Abbruch der Studienbehandlung	14 (9,7)	5 (20,8)
Gründe für Studienabbruch während der Behandlungsphase		
Unerwünschtes Ereignis	8 (5,6)	3 (12,5)
Nicht-Eignung	1 (0,7)	0
Ermessen der Prüfer:innen	1 (0,7)	1 (4,2)
Rücknahme des Einverständnisses	4 (2,8)	1 (4,2)
Patient:innen mit abgeschlossener bzw. abgebrochener Studie (Gesamtstudiendauer inkl. Nachbeobachtungszeitraum)		
Abgeschlossene Studie	19 (13,2)	2 (8,3)
Studienabbruch	108 (75,0)	20 (83,3)
Fehlend	17 (11,8)	2 (8,3)

	Eplontersen (N=144) n (%)	Inotersen (N=24) n (%)
Gründe für Studienabbruch während der Gesamtstudiendauer inkl. Nachbeobachtungszeitraum		
<i>Lost-to-Follow-Up</i>	2 (1,4)	0
Rücknahme des Einverständnisses	106 (73,6)	20 (83,8)
Finaler Datenschnitt zu Woche 85+ RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)		

Intervention

Eplontersen wurde alle vier Wochen subkutan in einer Dosis von 45 mg in einer einzelnen 0,3 ml-Injektion verabreicht. Die Behandlung erfolgte ab Woche 1 bis einschließlich Woche 85, wobei die letzte Dosis zu Woche 81 verabreicht wurde. Zusätzlich mussten die Patient:innen gemäß Fachinformation täglich die länderspezifisch empfohlene Tagesdosis an Vitamin A (ca. 3000 IU Vitamin A pro Tag) oral einnehmen [8, 15].

Vergleichstherapie

Inotersen wurde wöchentlich subkutan in einer Dosis von 300 mg in einer einzelnen 1,5 ml-Injektion verabreicht. Die Behandlung erfolgte ab Woche 1 bis einschließlich Woche 34. Zusätzlich mussten die Patient:innen gemäß Fachinformation täglich die länderspezifisch empfohlene Tagesdosis an Vitamin A (ca. 3000 IU Vitamin A pro Tag) oral einnehmen.

Zu Woche 37 erfolgte ein Behandlungswechsel zu Eplontersen. Die weitere Behandlung der Patient:innen erfolgte nach demselben Schema wie im Interventionsarm [8, 15].

Endpunkte

Primäre Wirksamkeitsendpunkte waren die Veränderungen zu Baseline von Serum-TTR-Konzentration zu Woche 35 und 65, mNIS+7 zu Woche 35 und 66 und Norfolk QOL-DN zu Woche 66. Wesentliche sekundäre Endpunkte zur Wirksamkeit waren die Veränderungen im Vergleich zu Baseline von NSC, SF-36, PCS, PND-Score und mBMI. Zur Erhebung der Verträglichkeit wurden unerwünschte Ereignisse dokumentiert und Veränderungen von Thrombozytenzahl sowie Nierenfunktion gegenüber Baseline bestimmt [15].

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studienpopulation ist hinsichtlich der Patientencharakteristika übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext. Für Deutschland und Österreich lässt sich ein Manifestationsalter zwischen 30 und 80 Jahren bestimmen [58]. Bei Studieneinschluss lag das mittlere Alter bei 52,8 Jahren, was innerhalb der in der Publikation angegebenen Spanne des durchschnittlichen Manifestationsalters liegt.

Die Verteilung der TTR-Genotypen ist im Einklang mit der Verteilung, die in nicht endemischen Ländern wie Deutschland erwartet wird. In Deutschland wird eine Verteilung der

Val30Met-Mutation von 40 bis 60% erwartet, was mit der Verteilung dieses TTR-Genotyps von 61% in der Studie NEURO-TTRansform in Einklang steht [58, 113].

Ein großer Teil der Patient:innen war weißer Abstammung (78%) und stammte aus Europa (38%) und Nordamerika (15,5%). Aufgrund der Subgruppenanalyse zum Merkmal Region konnte keine Effektmodifikation nachgewiesen werden [8]. Damit kann ein Einfluss aufgrund der Herkunft der Patient:innen auf die Ergebnisse ausgeschlossen werden.

Insgesamt kann von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden, da sowohl die Geschlechterverteilung als auch die Verteilung der Val30Met-Mutation in der Studie der in Deutschland erwartbaren Verteilung entspricht. Zudem war ein Großteil der Patient:innen weißer Herkunft.

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 4-19: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine weiteren Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
NEURO-TTRansform	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Hoch
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

NEURO-TTRansform

Die Studie NEURO-TTRansform wurde als randomisierte, offene Phase-3-Studie durchgeführt und erfüllt die Kriterien einer hohen Ergebnisqualität im Sinne der evidenzbasierten Medizin. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat erzeugt mittels eines *Interactive Voice/Web Response System* (IXRS) in einem Verhältnis von 6:1. Dieses Verhältnis kann aufgrund einer niedrigeren statistischen Power zu Unsicherheiten in der Interpretation der Ergebnisse führen. Da es sich um ein offenes Studiendesign handelt, wussten sowohl die Patient:innen als auch

das medizinische Fachpersonal um die Behandlungszuteilung. Um einer möglichen Verzerrung entgegenzuwirken, erfolgte die Erhebung der primären Endpunkte teilweise verblindet. Die Datenerhebung erfolgte standardisiert mittels elektronischem Fallberichtsformular (*Electronic Case Report Form*, eCRF) und unter Einhaltung geltender Qualitätsmaßgaben. Der Patientenfluss wurde transparent und nachvollziehbar dargestellt. Ziel der Studie war die Untersuchung und Bewertung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Eplontersen bei erwachsenen Patient:innen mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 in Verbindung mit einer hereditären Transthyretin-vermittelten Amyloidose im Vergleich zu einer externen Placebo-Kohorte der Studie NEURO-TTR. Als direkter Komparator wurde in beiden Studien Inotersen als Vergleichsarm mitgeführt. Ein Vergleich von Eplontersen gegenüber der externen Placebo-Kohorte erfolgte zu Woche 35 und Woche 66. Für den Inotersen-Arm war ein Behandlungswechsel in den Eplontersen-Arm vorgesehen. Patient:innen im Inotersen-Arm erhielten die letzte Dosis zu Woche 34, bevor sie zu Woche 37 in den Eplontersen-Arm wechselten. Eine etwaige Einflussnahme des offenen Studiendesigns sowie der, durch den Behandlungswechsel kürzeren Interventionszeit im Vergleichsarm, wurde auf Endpunktebene bewertet. Insgesamt ergibt sich aus den oben genannten Punkten ein hohes Verzerrungspotential auf Studienebene.

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 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Verträglichkeit
NEURO-TTRransform	Ja ^a	Ja	Ja	Ja
a: Erhebung erfolgte im Rahmen der Verträglichkeit. RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)				

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]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.
2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt

werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

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

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

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

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

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

4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT

Die Mortalität war in der Studie NEURO-TTTransform kein spezifischer Endpunkt. Eine Erhebung der Todesfälle erfolgte nur im Rahmen der Endpunktkategorie Verträglichkeit (Abschnitt 4.3.1.3.1.4).

4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT**4.3.1.3.1.2.1 Konzentration des Serum-TTR – RCT**

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung der Konzentration des Serum-TTR

Studie	Operationalisierung
NEURO-TTRansform	<u>Definition</u> Bei der hATTR-PN lagert sich TTR kontinuierlich in Form von Amyloid-Fibrillen in verschiedensten Geweben ab. Die Folge sind irreversible Organschäden und eine fortschreitende Symptomatik der hATTR-PN. Eine Reduzierung des Proteins TTR setzt an der Ursache der Erkrankung an und bedeutet daher einen verlangsamten bzw. stabilisierten Krankheitsverlauf. Die Erhebung des Serum-TTR erfolgt anhand objektiver Laboruntersuchungen. Die Bestimmung erfolgt in einem Zentrallabor. <u>Erhebungszeitpunkte</u> Die Erhebung erfolgt zu Baseline, zu Woche 13, 25, 35, 49, 57, 65, 73, 81 und 85. <u>Datenanalyse/-methodik</u> Die Datenanalyse erfolgte zu Woche 35. Untersucht wurde die Veränderung gegenüber Baseline. <u>Kontinuierliche Auswertung</u> Die Analyse der Veränderung im Vergleich zu Baseline erfolgt auf Basis der ITT-Population. Für die mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline wird ein MMRM-Modell mit den Faktoren Behandlung, Zeit, Krankheitsstadium und Baseline als Kovariate sowie dem Interaktionsterm Behandlung × Zeit und Baseline durchgeführt. Es erfolgt keine Imputation fehlender Werte. Innerhalb des Behandlungsarms werden der LS-Mean mit dem SE und zwischen den Behandlungsarmen die Mittelwertdifferenz, der SE, das zweiseitige 95%-KI und der p-Wert angegeben. Der Behandlungseffekt wird mittels Hedges'g und dem zugehörigen 95%-KI beschrieben.
hATTR-PN: Hereditäre Transthyretin-vermittelte Amyloidose mit Polyneuropathie; ITT: <i>Intention-to-Treat</i>; KI: Konfidenzintervall; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measures</i>; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SE: Standardfehler; TTR: Transthyretin	

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 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Konzentration des Serum-TTR 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
NEURO-TTRansform	hoch	Nein	Ja	Ja	Ja	niedrig
ITT: <i>Intention-to-Treat</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); TTR: Transthyretin						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei dem Endpunkt Konzentration des Serum-TTR handelt es sich um eine objektive Messgröße. Die Erhebung des Serum-TTR erfolgte aufgrund des offenen Studiendesigns unverblindet. Da es sich um einen objektiven Messwert handelt, ist das Risiko einer Verzerrung durch Erhebung und Analyse als gering einzuschätzen. Da die Erhebungszeitpunkte für die Datenanalyse bis zu Woche 35 erfolgten, ist eine Verzerrung aufgrund der verkürzten Behandlungsdauer durch den Behandlungswechsel im Vergleichsarm nicht gegeben. Die Datenauswertung erfolgte nach dem ITT-Prinzip und schloss sämtliche randomisierte Patient:innen ein. Die Berichterstattung des Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen. Insgesamt ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt Konzentration des Serum-TTR als niedrig einzustufen.

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 4-23: Ergebnisse für die Konzentration des Serum-TTR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline bis zur Woche 35

Eplontersen N=144			Inotersen N=24			Eplontersen vs. Inotersen	
Wert zu Baseline (g/L)	Wert zum Zeitpunkt der Erhebung (g/L)	Veränderung zu Baseline	Wert zu Baseline (g/L)	Wert zum Zeitpunkt der Erhebung (g/L)	Veränderung zu Baseline	LSM-Differenz ^a	Hedges'g
N	N	N	N	N	N	[95%-KI]	[95%-KI]
MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	p-Wert	
Serum-TTR-Konzentration zu Woche 5							
144 0,23 (0,08)	135 0,11 (0,05)	135 -0,12 (0,07)	24 0,22 (0,07)	24 0,10 (0,04)	24 -0,12 (0,075)	0,01 [-0,01; 0,03] 0,2265	0,26 [-0,18; 0,70]
Serum-TTR-Konzentration zu Woche 9							
144 0,23 (0,08)	139 0,07 (0,04)	139 -0,15 (0,07)	24 0,22 (0,07)	24 0,06 (0,03)	24 -0,16 (0,07)	0,02 [0,00; 0,03] 0,0400	0,44 [-0,00; 0,88]
Serum-TTR-Konzentration zu Woche 13							
144 0,23 (0,08)	139 0,06 (0,03)	139 -0,17 (0,07)	24 0,22 (0,07)	23 0,05 (0,03)	23 -0,17 (0,07)	0,01 [-0,00; 0,03] 0,1408	0,32 [-0,13; 0,76]
Serum-TTR-Konzentration zu Woche 25							
144 0,23 (0,08)	141 0,05 (0,03)	141 -0,18 (0,07)	24 0,22 (0,07)	23 0,05 (0,05)	23 -0,16 (0,08)	-0,021 [-0,02; 0,03] 0,1408	0,24 [-0,68; 0,21]
Serum-TTR-Konzentration zu Woche 35							
144 0,23 (0,08)	139 0,04 (0,03)	139 -0,19 (0,07)	24 0,22 (0,07)	22 0,06 (0,06)	22 -0,15 (0,09)	-0,03 [-0,04; -0,01] 0,0012	-0,71 [-1,17; -0,25]

Datenauswertung zu Woche 35

a: Berechnung mittels MMRM-Analyse mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate.

KI: Konfidenzintervall; LSM: *Least Squares Mean*; MMRM: *Mixed Model Repeated Measures*; MW: Mittelwert; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*); SD: Standardabweichung; TTR: Transthyretin

Die mittlere Veränderung gegenüber Baseline zeigte für den Endpunkt Konzentration des Serum-TTR Wertes zu Woche 35 einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschied zugunsten von Eplontersen ($p=0,0012$; Hedges'g: -0,71, 95%-KI [-1,17; -0,25]) (Tabelle 4-23).

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.

Meta-Analyse

Die Darstellung des Zusatznutzens erfolgt anhand der Studie NEURO-TTRansform, es wurde keine weitere RCT zu Eplontersen identifiziert. Somit ist keine Meta-Analyse möglich.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

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

4.3.1.3.1.2.2 Polyneuropathische Symptomatik anhand des NIS, mNIS+7 und NSC – RCT

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des NIS

Studie	Operationalisierung
NEURO-TTRansform	<u>Definition</u> Der NIS ist ein standardisiertes, klinisches Messinstrument zur Erfassung der polyneuropathischen Symptomatik. Er setzt sich zusammen aus den Domänen Schwäche (<i>Weakness</i>) inkl. kraniale Nerven, Reflexe (<i>Reflexes</i>) und Empfinden (<i>Sensation</i>). Die Beurteilung erfolgt nach prädefinierten Kriterien jeweils für die linke und die rechte Körperseite. Der Gesamtwert kann einen Wert von 0-244 annehmen, wobei ein niedrigerer Wert eine insgesamt niedrigere Symptomatik bedeutet. <u>Erhebungszeitpunkte</u> Die Erhebung des NIS erfolgt verblindet durch ein unabhängiges, qualifiziertes Prüfpersonal zu Baseline sowie Woche 35, 66 und 85. <u>Datenanalyse/-methodik</u> Die Datenanalyse erfolgt zu Woche 35 in Form von Responderanalysen und Veränderung zu Baseline für eine Verbesserung und eine Verschlechterung der Symptomatik. Es werden der Gesamtwert sowie die einzelnen Domänen ausgewertet. <u>Binäre Auswertung</u> Die Auswertung der Responderanalysen erfolgt auf Basis der ITT-Population. Für die Analyse des NIS gelten Patient:innen, die die Responseschwelle von <0 für eine Verbesserung und >0 für eine Verschlechterung überschreiten, als Responder. Patient:innen mit fehlenden Werten werden als Non-Responder gewertet. Der Behandlungseffekt wird durch das RR, das OR und die RD mit Angabe des jeweiligen 95%-KI und des p-Werts dargestellt, wobei das RR mittels log-binominalem Regressionsmodell, das OR mittels logistischem Regressionsmodell und die RD mittels Kovarianzanalyse mit jeweils Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate berechnet werden. <u>Kontinuierliche Auswertung</u> Die Analyse der Veränderung im Vergleich zu Baseline erfolgt auf Basis der ITT-Population. Für die mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline wird eine ANCOVA mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate durchgeführt. Es erfolgt keine Imputation fehlender Werte. Innerhalb des Behandlungsarms werden der LS-Mean mit dem SE und zwischen den Behandlungsarmen, die Mittelwertdifferenz, der SE, das zweiseitige 95%-KI und der p-Wert angegeben. Der Behandlungseffekt wird mittels Hedges'g und dem zugehörigen 95%-KI berechnet.
ANCOVA: Analysis of Covariance; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; NIS: Neuropathy Impairment Score; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SE: Standardfehler	

Tabelle 4-25: Operationalisierung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des mNIS+7

Studie	Operationalisierung
NEURO-TTRansform	<u>Definition</u> Der mNIS+7 ist ein zusammengesetzter Endpunkt und umfasst die Domänen des NIS (Tabelle 4-24), sowie die Domänen des m+7-Tests: Herzfrequenz unter tiefer Atmung (<i>Heart Rate Response to Deep Breathing</i>), Druck-Empfinden (<i>Touch-Pressure</i>), Hitzeschmerz-Empfinden (<i>Heat-Pain</i>) und 5 Eigenschaften der Nervenleitung (<i>5 Attributes of Nerve Conduction</i>). Die Beurteilung erfolgt nach prädefinierten Kriterien für die linke Körperseite. Der zusammengesetzte Gesamtwert kann einen Wert von 0-346,32 annehmen, wobei ein niedrigerer Wert eine insgesamt niedrigere Symptomatik bedeutet. <u>Erhebungszeitpunkte</u> Die Erhebung des mNIS+7 erfolgt verblindet durch ein unabhängiges, qualifiziertes Prüfpersonal zu Baseline, Woche 35, 66 und 85. <u>Datenanalyse/-methodik</u> Die Datenanalyse erfolgt zu Woche 35 in Form von Responderanalysen und Veränderung zu Baseline für eine Verbesserung und eine Verschlechterung der Symptomatik. Es werden der zusammengesetzte Gesamtwert sowie die einzelnen Domänen ausgewertet. <i>Binäre Auswertung</i> Die Auswertung der Responderanalysen erfolgt auf Basis der ITT-Population. Für die Analyse des mNIS+7 gelten Patient:innen, die die Responseschwelle von <0 für eine Verbesserung und >0 für eine Verschlechterung überschreiten, als Responder. Patient:innen mit fehlenden Werten werden als Non-Responder gewertet. Der Behandlungseffekt wird durch das RR, das OR und die RD mit Angabe des jeweiligen 95%-KI und des p-Werts dargestellt, wobei das RR mittels log-binominalem Regressionsmodell, das OR mittels logistischem Regressionsmodell und die RD mittels Kovarianzanalyse mit jeweils Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate berechnet werden. <i>Kontinuierliche Auswertung</i> Die Analyse der Veränderung im Vergleich zu Baseline erfolgt auf Basis der ITT-Population. Für die mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline wird eine ANCOVA mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate durchgeführt. Es erfolgt keine Imputation fehlender Werte. Innerhalb des Behandlungsarms werden der LS-Mean mit dem SE und zwischen den Behandlungsarmen die Mittelwertdifferenz, der SE, das zweiseitige 95%-KI und der p-Wert angegeben. Der Behandlungseffekt wird mittels Hedges'g und dem zugehörigen 95%-KI berechnet.
ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i>; ITT: <i>Intention-to-Treat</i>; KI: Konfidenzintervall; mNIS+7: <i>Modified Neuropathy Impairment Score +7</i>; NIS: <i>Neuropathy Impairment Score</i>; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SE: Standardfehler	

Tabelle 4-26: Operationalisierung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des NSC

Studie	Operationalisierung
NEURO-TTTransform	<u>Definition</u> Der NSC setzt sich aus den Domänen Muskelschwäche (<i>Muscle Weakness</i>), Sensorische Symptome - Hypästhesie/Verlust des Empfindens (<i>Sensory - Hypo/Loss of sensation</i>), Sensorische Symptome - Parästhesie/Überempfindlichkeit (<i>Sensory - Parasthesia/Hyper Sensation</i>), Autonome Symptome - Gastrointestinal/Harninkontinenz (<i>Autonomic - GI/Urinary Incontinence</i>) und Autonome Symptome - andere als Gastrointestinal/Harninkontinenz (<i>Autonomic - Other Than GI/Urinary Incontinence</i>) zusammen. Die Beurteilung erfolgt anhand von Fragen zur Ausprägung der Symptomatik. Der Gesamtwert kann einen Wert von 0-144 bei Männern und 0-108 bei Frauen annehmen, wobei ein niedrigerer Wert eine insgesamt niedrigere Symptomatik bedeutet. <u>Erhebungszeitpunkte</u> Die Erhebung des NSC erfolgt verblindet durch ein unabhängiges, qualifiziertes Prüfpersonal zu Baseline, Woche 35, 66 und 85. <u>Datenanalyse/-methodik</u> Die Datenanalyse erfolgt zu Woche 35 in Form von Responderanalysen und Veränderung zu Baseline für eine Verbesserung und eine Verschlechterung der Symptomatik. Es werden der Gesamtwert sowie die einzelnen Domänen ausgewertet. <u>Binäre Auswertung</u> Die Auswertung der Responderanalysen erfolgt auf Basis der ITT-Population. Für die Analyse des NSC gelten Patient:innen, die die Responseschwelle von $\geq 15\%$ im Vergleich zu Baseline überschreiten, als Responder. Patient:innen mit fehlenden Werten werden als Non-Responder gewertet. Der Behandlungseffekt wird durch das RR, das OR und die RD mit Angabe des jeweiligen 95%-KI und des p-Werts dargestellt, wobei das RR mittels log-binominalem Regressionsmodell, das OR mittels logistischem Regressionsmodell und die RD mittels Kovarianzanalyse mit jeweils Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate berechnet werden. <u>Kontinuierliche Auswertung</u> Die Analyse der Veränderung im Vergleich zu Baseline erfolgt auf Basis der ITT-Population. Für die mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline wird eine ANCOVA mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate durchgeführt. Es erfolgt keine Imputation fehlender Werte. Innerhalb des Behandlungsarms werden der LS-Mean mit dem SE und zwischen den Behandlungsarmen, die Mittelwertdifferenz, der SE, das zweiseitige 95%-KI und der p-Wert angegeben. Der Behandlungseffekt wird mittels Hedges'g und dem zugehörigen 95%-KI berechnet. ANCOVA: Analysis of Covariance; GI: Gastrointestinal; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; NIS: Neuropathy Impairment Score; NSC: Neuropathy Symptom and Change; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SE: Standardfehler

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

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

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die polyneuropathische Symptomatik gemessen anhand des NIS, des mNIS+7 und des NSC 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
NEURO-TTRansform	Hoch	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: Intention-to-Treat; mNIS+7: Modified Neuropathy Impairment Score +7; NIS: Neuropathy Impairment Score; NSC: Neuropathy Symptom and Change; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die polyneuropathische Symptomatik wurde nach klinischen Standards mit den validierten Messinstrumenten NIS, mNIS+7 und NSC von qualifizierten Prüfer:innen standardisiert erfasst. Somit ist die Verzerrung als gering einzustufen. Um eine mögliche Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns zu vermindern, erfolgte die Erhebung verblindet durch ein unabhängiges Prüfpersonal. Das Sponsorteam war bis zur Interimsanalyse zu Woche 35 verblindet. Da der Erhebungszeitpunkt für die Datenanalyse zu Woche 35 erfolgte, ist eine Verzerrung aufgrund der verkürzten Behandlungsdauer durch den Behandlungswechsel im Vergleichsarm nicht gegeben. Die Datenauswertung erfolgte nach dem ITT-Prinzip und schloss sämtliche randomisierte Patient:innen ein. Die Berichterstattung des Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen. Insgesamt ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt polyneuropathische Symptomatik gemessen anhand des NIS, des mNIS+7 und des NSC als niedrig einzustufen.

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.

Responderanalysen zur polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des NIS

Tabelle 4-28: Ergebnisse für die polyneuropathische Symptomatik gemessen anhand des NIS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Responderanalyse – Verbesserung von <0 Punkten gegenüber Baseline zu Woche 35

Endpunkt	Eplontersen		Inotersen		Eplontersen vs. Inotersen		
	N	Responder n (%) ^a	N	Responder n (%) ^a	RR [95%-KI] p-Wert ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^d
NIS - Gesamt	144	63 (43,8)	24	9 (37,5)	1,16 [0,67; 2,00] 0,6076	1,30 [0,53; 3,55] 0,5699	6,7 [-14,6; 28,0] 0,5359
NIS - Schwäche	144	59 (41,0)	24	6 (25,0)	1,46 [0,71; 3,03] 0,3041	1,77 [0,65; 4,83] 0,2613	13,1 [-6,2; 32,4] 0,1827
NIS - Reflexe	144	25 (17,4)	24	6 (25,0)	0,70 [0,32; 1,52] 0,3704	0,64 [0,23; 1,80] 0,3994	-6,9 [-25,2; 11,3] 0,4583
NIS - Empfinden	144	45 (31,3)	24	9 (37,5)	0,80 [0,46; 1,37] 0,4145	0,69 [0,27; 1,73] 0,4236	-6,4 [-27,3; 14,5] 0,5473

Datenauswertung zu Woche 35

*: Wenn das Modell nicht konvergierte, wurde das Ergebnis unadjustiert dargestellt. Wenn ein Behandlungsarm null Ereignisse aufwies, erfolgte eine Nullzellenkorrektur.

a: Responder waren Patient:innen mit einer Veränderung von <0 Punkten gegenüber Baseline. Patient:innen mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder gewertet.

b: Das RR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde berechnet anhand eines log-binominalen Regressionsmodells, mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate.

c: Das OR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde berechnet anhand eines logistischen Regressionsmodells, mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate.

d: Die RD mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde berechnet anhand einer Kovarianzanalyse, mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate.

KI: Konfidenzintervall; NIS: *Neuropathy Impairment Score*; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-29: Ergebnisse für die polyneuropathische Symptomatik gemessen anhand des NIS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Responderanalyse – Verschlechterung von >0 Punkten gegenüber Baseline zu Woche 35

Endpunkt	Eplontersen		Inotersen		Eplontersen vs. Inotersen		
	N	Responder n (%) ^a	N	Responder n (%) ^a	RR [95%-KI] p-Wert ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^d
NIS - Gesamt	144	72 (50,0)	24	10 (41,7)	1,20 [0,73; 1,96] 0,4754	1,49 [0,61; 3,66] 0,3866	10,0 [-12,0; 32,0] 0,3733
NIS - Schwäche	144	61 (42,4)	24	12 (50,0)	0,86 [0,56; 1,34] 0,5126	0,76 [0,31; 1,85] 0,5431	-6,8 [-28,8; 15,2] 0,5433
NIS - Reflexe	144	54 (37,5)	24	6 (25,0)	1,50 [0,74; 3,07] 0,2641	1,81 [0,67; 4,94] 0,2449	9,7 [-7,9; 27,3] 0,2817
NIS - Empfinden	144	66 (45,8)	24	9 (37,5)	1,21 [0,71; 2,08] 0,4810	1,52 [0,62; 3,75] 0,3647	11,5 [-10,5; 33,5] 0,3054
Datenauswertung zu Woche 35 *: Wenn das Modell nicht konvergierte, wurde das Ergebnis unadjustiert dargestellt. Wenn ein Behandlungsarm null Ereignisse aufwies, erfolgte eine Nullzellenkorrektur. a: Responder waren Patient:innen mit einer Veränderung von >0 Punkten gegenüber Baseline. Patient:innen mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder gewertet. b: Das RR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde berechnet anhand eines log-binominalen Regressionsmodells, mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate. c: Das OR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde berechnet anhand eines logistischen Regressionsmodells, mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate. d: Die RD mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde berechnet anhand einer Kovarianzanalyse, mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate. KI: Konfidenzintervall; NIS: <i>Neuropathy Impairment Score</i> ; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko							

Die Responderanalysen zur Verschlechterung bzw. Verbesserung gegenüber Baseline zeigten für den Endpunkt polyneuropathische Symptomatik gemessen anhand des NIS zu Woche 35 keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-28 und Tabelle 4-29).

Mittlere Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des NIS im Vergleich zu Baseline

Tabelle 4-30: Ergebnisse für die polyneuropathische Symptomatik gemessen anhand des NIS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 35

Eplontersen N=144			Inotersen N=24			Eplontersen vs. Inotersen	
Wert zu Baseline	Wert zum Zeitpunkt der Erhebung	Veränderung zu Baseline	Wert zu Baseline	Wert zum Zeitpunkt der Erhebung	Veränderung zu Baseline	LSM-Differenz ^a	Hedges'g
N	N	N	N	N	N	[95%-KI]	[95%-KI]
MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	p-Wert	
NIS - Gesamt							
144 46,3 (29,9)	141 47,2 (30,8)	141 1,85 (9,65)	24 37,6 (24,4)	19 37,4 (27,3)	19 1,05 (10,45)	1,02 [-3,77; 5,80] 0,6759	0,08 [-0,40; 0,56]
NIS - Schwäche							
144 24,1 (21,4)	141 24,2 (21,6)	141 0,75 (7,36)	24 16,9 (15,0)	19 17,2 (16,3)	19 1,18 (6,75)	0,18 [-3,38; 3,75] 0,9196	0,02 [-0,46; 0,50]
NIS - Reflexe							
144 9,0 (6,4)	141 9,3 (6,3)	141 0,54 (3,12)	24 8,4 (7,3)	19 8,9 (8,0)	19 0,16 (2,06)	0,31 [-1,11; 1,73] 0,6660	0,08 [-0,40; 0,57]
NIS - Empfinden							
144 13,2 (6,0)	141 13,6 (6,8)	141 0,56 (3,62)	24 12,3 (5,4)	19 11,2 (5,9)	19 -0,39 (4,39)	1,30 [-0,46; 3,06] 0,1454	0,29 [-0,20; 0,77]
Datenauswertung zu Woche 35							

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

a: Berechnung mittels ANCOVA mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate.

ANCOVA: *Analysis of Covariance*; KI: Konfidenzintervall; LSM: *Least Squares Mean*; MW: Mittelwert; NIS: *Neuropathy Impairment Score*; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*); SD: Standardabweichung

Die mittlere Veränderung gegenüber Baseline zeigte für den Endpunkt polyneuropathische Symptomatik gemessen anhand des NIS zu Woche 35 keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-30).

Responderanalysen zur polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des mNIS+7

Tabelle 4-31: Ergebnisse für die polyneuropathische Symptomatik gemessen anhand des mNIS+7 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Responderanalyse – Verbesserung von <0 Punkten gegenüber Baseline zu Woche 35

Endpunkt	Eplontersen		Inotersen		Eplontersen vs. Inotersen		
	N	Responder n (%) ^a	N	Responder n (%) ^a	RR [95%-KI] p-Wert ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^d
mNIS+7 - Gesamt ^e	144	69 (47,9)	24	7 (29,2)	1,66 [0,87; 3,18] 0,1237	2,31 [0,89; 6,01] 0,0872	19,2 [-0,7, 39,2] 0,0582
Herzfrequenz unter tiefer Atmung	144	82 (56,9)	24	11 (45,8)	1,24 [0,79; 1,94] 0,3586	1,64 [0,68; 3,96] 0,2706	11,9 [-9,7, 33,5] 0,2791
Druck-Empfinden	144	62 (43,1)	24	5 (20,8)	2,01 [0,90; 4,49] 0,0899	2,64 [0,93; 7,53] 0,0690	18,9 [0,6; 37,1] 0,0427
Hitzeschmerz-Empfinden	144	53 (36,8)	24	6 (25,0)	1,24 [0,65; 2,34] 0,5144	1,30 [0,45; 3,71] 0,6350	3,8 [-12,5, 20,0] 0,6506
5 Eigenschaften der Nervenleitung	144	50 (34,7)	24	6 (25,0)	1,39 [0,67; 2,88] 0,3738	1,61 [0,60; 4,33] 0,3454	10,2 [-9,1, 29,6] 0,3005
Datenauswertung zu Woche 35 *: Wenn das Modell nicht konvergierte, wurde das Ergebnis unadjustiert dargestellt. Wenn ein Behandlungsarm null Ereignisse aufwies, erfolgte eine Nullzellenkorrektur. a: Responder waren Patient:innen mit einer Veränderung von <0 Punkten gegenüber Baseline. Patient:innen mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder gewertet. b: Das RR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde berechnet anhand eines log-binominalen Regressionsmodells, mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate. c: Das OR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde berechnet anhand eines logistischen Regressionsmodells, mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate. d: Die RD mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde berechnet anhand einer Kovarianzanalyse, mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate.							

e: Der „mNIS+7 - Gesamt“ setzt sich aus NIS und den Werten für die zusätzlichen Komponenten des m+7 zusammen.
 KI: Konfidenzintervall; mNIS+7: *Modified Neuropathy Impairment Score +7*; OR: Odds Ratio;
 RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-32: Ergebnisse für die polyneuropathische Symptomatik gemessen anhand des mNIS+7 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Responderanalyse – Verschlechterung von >0 Punkten gegenüber Baseline zu Woche 35

Endpunkt	Eplontersen		Inotersen		Eplontersen vs. Inotersen		
	N	Responder n (%) ^a	N	Responder n (%) ^a	RR [95%-KI] p-Wert ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^d
mNIS+7 - Gesamt ^e	144	69 (47,9)	24	12 (50,0)	0,97 [0,63; 1,50] 0,9037	0,98 [0,40; 2,36] 0,9558	-0,5 [-22,8; 21,7] 0,9615
Herzfrequenz unter tiefer Atmung	144	34 (23,6)	24	5 (20,8)	1,13* [0,49; 2,61] 0,7685	1,23 [0,39; 3,89] 0,7214	2,5 [-18,8; 23,9] 0,8165
Druck-Empfinden	144	46 (31,9)	24	11 (45,8)	0,73 [0,45; 1,19] 0,2079	0,60 [0,25; 1,44] 0,2515	-12,6 [-34,2; 8,9] 0,2510
Hitzeschmerz-Empfinden	144	50 (34,7)	24	6 (25,0)	1,50 [0,73; 3,07] 0,2708	1,78 [0,65; 4,87] 0,2647	8,6 [-10,1; 27,3] 0,3659
5 Eigenschaften der Nervenleitung	144	80 (55,6)	24	13 (54,2)	1,04 [0,71; 1,53] 0,8555	1,12 [0,46; 2,72] 0,8000	2,4 [-18,8; 23,7] 0,8241

Datenauswertung zu Woche 35

*: Wenn das Modell nicht konvergierte, wurde das Ergebnis unadjustiert dargestellt. Wenn ein Behandlungsarm null Ereignisse aufwies, erfolgte eine Nullzellenkorrektur.

a: Responder waren Patient:innen mit einer Veränderung von >0 Punkten gegenüber Baseline. Patient:innen mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder gewertet.

b: Das RR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde berechnet anhand eines log-binominalen Regressionsmodells, mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate.

c: Das OR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde berechnet anhand eines logistischen Regressionsmodells, mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate.

d: Die RD mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde berechnet anhand einer Kovarianzanalyse, mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate.

e: Der „mNIS+7 - Gesamt“ setzt sich aus NIS und den Werten für die zusätzlichen Komponenten des m+7 zusammen.

KI: Konfidenzintervall; mNIS+7: *Modified Neuropathy Impairment Score +7*; OR: Odds Ratio;
 RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Die Responderanalysen zur Verschlechterung bzw. Verbesserung gegenüber Baseline zeigten für den Endpunkt polyneuropathische Symptomatik gemessen anhand des mNIS+7 zu Woche 35 keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-31 und Tabelle 4-32).

Mittlere Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des mNIS+7 im Vergleich zu Baseline

Tabelle 4-33: Ergebnisse für die polyneuropathische Symptomatik gemessen anhand des mNIS+7 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 35

Eplontersen N=144			Inotersen N=24			Eplontersen vs. Inotersen	
Wert zu Baseline	Wert zum Zeitpunkt der Erhebung	Veränderung zu Baseline	Wert zu Baseline	Wert zum Zeitpunkt der Erhebung	Veränderung zu Baseline	LSM-Differenz ^a	Hedges'g
N	N	N	N	N	N	[95%-KI]	[95%-KI]
MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	p-Wert	
mNIS+7 - Gesamt^b							
144 81,3 (43,4)	138 79,6 (42,8)	138 -0,04 (16,22)	24 65,1 (33,5)	19 66,3 (37,5)	19 4,06 (13,39)	-2,76 [-10,55; 5,03] 0,4854	-0,14 [-0,62; 0,35]
mNIS+7 - Herzfrequenz unter tiefer Atmung							
144 2,1 (1,3)	141 1,8 (1,3)	141 -0,23 (0,72)	24 2,0 (1,2)	19 1,8 (1,0)	19 -0,09 (0,52)	-0,11 [-0,44; 0,21] 0,4915	-0,14 [-0,62; 0,34]
mNIS+7 - Druck-Empfinden							
144 10,2 (8,9)	138 9,1 (8,7)	138 -0,86 (7,21)	24 7,8 (5,6)	19 9,7 (6,6)	19 2,32 (5,14)	-2,06 [-5,17; 1,05] 0,1927	-0,26 [-0,74; 0,22]
mNIS+7 - Hitzeschmerz-Empfinden							
144 11,1 (11,4)	138 10,3 (10,2)	138 -0,89 (7,87)	24 6,9 (7,2)	19 7,3 (9,3)	19 0,32 (5,29)	-0,03 [-3,26; 3,21] 0,9861	-0,00 [-0,49; 0,48]
mNIS+7 - 5 Eigenschaften der Nervenleitung							
144 11,6 (4,8)	138 11,8 (4,9)	138 0,24 (1,28)	24 10,7 (5,2)	19 10,1 (5,9)	19 0,47 (1,73)	-0,21 [-0,87; 0,44] 0,5245	-0,13 [-0,61; 0,35]

Datenauswertung zu Woche 35

a: Berechnung mittels ANCOVA mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate.

b: Der „mNIS+7 - Gesamt“ setzt sich aus NIS und den Werten für die zusätzlichen Komponenten des m+7 zusammen.

ANCOVA: *Analysis of Covariance*; KI: Konfidenzintervall; LSM: *Least Squares Mean*; mNIS+7: *Modified Neuropathy Impairment Score +7*; MW: Mittelwert;

RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*); SD: Standardabweichung

Die mittlere Veränderung gegenüber Baseline zeigte für den Endpunkt polyneuropathische Symptomatik gemessen anhand des mNIS+7 zu Woche 35 keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-33).

Responderanalysen zur polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des NSC

Tabelle 4-34: Ergebnisse für die polyneuropathische Symptomatik gemessen anhand des NSC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Responderanalyse – Verbesserung von $\geq 15\%$ der Skalenspannweite gegenüber Baseline zu Woche 35

Endpunkt	Eplontersen		Inotersen		Eplontersen vs. Inotersen		
	N	Responder n (%) ^a	N	Responder n (%) ^a	RR [95%-KI] p-Wert ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^d
NSC - Gesamt	144	1 (0,7)	24	0 (0,0)	0,52* [0,02; 12,34] 0,6838	0,51* [0,02; 12,94] 0,6846	0,6* [-41,6; 42,7] 0,9791
NSC - Muskelschwäche	144	1 (0,7)	24	0 (0,0)	0,52* [0,02; 12,34] 0,6838	0,51* [0,02; 12,94] 0,6846	0,4* [-42,4; 43,2] 0,9849
NSC - Sensorische Symptome (Hypästhesie/ Verlust des Empfindens)	144	19 (13,2)	24	2 (8,3)	1,53 [0,38; 6,13] 0,5488	1,65 [0,35; 7,66] 0,5251	3,4 [-8,3; 15,2] 0,5649
NSC - Sensorische Symptome (Parästhesie, Überempfindlichkeit)	144	28 (19,4)	24	2 (8,3)	2,33* [0,59; 9,16] 0,2247	2,01 [0,40; 10,14] 0,4002	5,7 [-20,9; 32,4] 0,6725
NSC - Autonome Symptome (Gastrointestinal/ Harninkontinenz)	144	19 (13,2)	24	1 (4,2)	3,17* [0,44; 22,57] 0,2500	2,02 [0,23; 18,21] 0,5292	1,7 [-23,6; 27,0] 0,8965
NSC - Autonome Symptome (Andere als Gastrointestinal/ Harninkontinenz)	144	14 (9,7)	24	3 (12,5)	0,78* [0,24; 2,51] 0,6737	0,82 [0,21; 3,18] 0,7708	-6,1 [-20,1; 7,9] 0,3950
Datenauswertung zu Woche 35							

*: Wenn das Modell nicht konvergierte, wurde das Ergebnis unadjustiert dargestellt. Wenn ein Behandlungsarm null Ereignisse aufwies, erfolgte eine Nullzellenkorrektur.

a: Responder waren Patient:innen mit einer Veränderung von $\geq 15\%$ der Skalenspannweite gegenüber Baseline. Patient:innen mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder gewertet.

b: Das RR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde berechnet anhand eines log-binominalen Regressionsmodells, mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate.

c: Das OR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde berechnet anhand eines logistischen Regressionsmodells, mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate.

d: Die RD mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde berechnet anhand einer Kovarianzanalyse, mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate.

KI: Konfidenzintervall; NSC: *Neuropathy Symptom and Change*; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-35: Ergebnisse für die polyneuropathische Symptomatik gemessen anhand des NSC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Responderanalyse – Verschlechterung $\geq 15\%$ der Skalenspannweite gegenüber Baseline zu Woche 35

Endpunkt	Eplontersen		Inotersen		Eplontersen vs. Inotersen		
	N	Responder n (%) ^a	N	Responder n (%) ^a	RR [95%-KI] p-Wert ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^d
NSC - Gesamt	144	3 (2,1)	24	0 (0,0)	1,21* [0,06; 22,66] 0,9000	1,21* [0,06; 24,20] 0,8999	3,1* [-37,0; 43,1] 0,8005
NSC - Muskelschwäche	144	2 (1,4)	24	0 (0,0)	0,86* [0,04; 17,43] 0,9229	0,86* [0,04; 18,45] 0,9230	1,3* [-40,6; 43,2] 0,9507
NSC - Sensorische Symptome (Hypästhesie/ Verlust des Empfindens)	144	23 (16,0)	24	4 (16,7)	1,29 [0,50; 3,34] 0,6027	1,09 [0,33; 3,63] 0,8869	-3,1 [-17,7; 11,5] 0,6777
NSC - Sensorische Symptome (Parästhesie, Überempfindlichkeit)	144	8 (5,6)	24	2 (8,3)	0,69 [0,16; 3,05] 0,6290	0,69 [0,14; 3,48] 0,6495	-1,6 [-17,6; 14,5] 0,8493
NSC - Autonome Symptome (Gastrointestinal/ Harninkontinenz)	144	15 (10,4)	24	4 (16,7)	0,67 [0,25; 1,81] 0,4266	0,62 [0,18; 2,11] 0,4413	-4,7 [-19,9; 10,4] 0,5426
NSC - Autonome Symptome (Andere als Gastrointestinal/ Harninkontinenz)	144	22 (15,3)	24	4 (16,7)	0,78 [0,31; 1,99] 0,6071	0,70 [0,20; 2,42] 0,5780	-1,9 [-22,9; 19,0] 0,8553

Datenauswertung zu Woche 35

*: Wenn das Modell nicht konvergierte, wurde das Ergebnis unadjustiert dargestellt. Wenn ein Behandlungsarm null Ereignisse aufwies, erfolgte eine Nullzellenkorrektur.

a: Responder waren Patient:innen mit einer Veränderung von $\geq 15\%$ der Skalenspannweite gegenüber Baseline. Patient:innen mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder gewertet.

b: Das RR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde berechnet anhand eines log-binominalen Regressionsmodells, mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate.

c: Das OR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde berechnet anhand eines logistischen Regressionsmodells, mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate.

d: Die RD mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde berechnet anhand einer Kovarianzanalyse, mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate.

KI: Konfidenzintervall; NSC: *Neuropathy Symptom and Change*; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Die Responderanalysen zur Verschlechterung bzw. Verbesserung gegenüber Baseline zeigten für den Endpunkt polyneuropathische Symptomatik gemessen anhand des NSC zu Woche 35 keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-34 und Tabelle 4-35).

Mittlere Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des NSC im Vergleich zu Baseline

Tabelle 4-36: Ergebnisse für die polyneuropathische Symptomatik gemessen anhand des NSC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 35

Eplontersen N=144			Inotersen N=24			Eplontersen vs. Inotersen	
Wert zu Baseline	Wert zum Zeitpunkt der Erhebung	Veränderung zu Baseline	Wert zu Baseline	Wert zum Zeitpunkt der Erhebung	Veränderung zu Baseline	LSM-Differenz ^a	Hedges'g
N	N	N	N	N	N	[95%-KI]	[95%-KI]
MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	p-Wert	
NSC - Gesamt							
144 23,1 (12,4)	141 22,8 (12,8)	141 0,10 (7,33)	24 20,6 (10,5)	19 20,0 (13,4)	19 1,3 (6,2)	-0,38 [-3,83; 3,07] 0,8265	-0,04 [-0,53; 0,44]
NSC – Muskelschwäche							
144 6,7 (6,2)	141 7,1 (6,8)	141 0,55 (3,39)	24 5,4 (4,4)	19 5,1 (5,0)	19 0,4 (2,5)	0,24 [-1,39; 1,87] 0,7703	0,05 [-0,43 0,54]
NSC - Sensorische Symptome (Hypästhesie/Verlust des Empfindens)							
144 4,7 (3,3)	141 4,7 (3,4)	141 0,13 (1,50)	24 4,2 (3,4)	19 4,1 (3,6)	19 0,4 (1,7)	-0,20 [-0,94; 0,53] 0,5836	-0,11 [-0,59; 0,37]
NSC - Sensorische Symptome (Parästhesie/Überempfindlichkeit)							
144 6,4 (3,6)	141 5,4 (3,7)	141 -0,96 (2,85)	24 5,8 (3,3)	19 4,9 (3,6)	19 -0,3 (2,9)	-0,22 [-1,50; 1,06] 0,7307	-0,07 [-0,55; 0,41]

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

Eplontersen N=144			Inotersen N=24			Eplontersen vs. Inotersen	
Wert zu Baseline	Wert zum Zeitpunkt der Erhebung	Veränderung zu Baseline	Wert zu Baseline	Wert zum Zeitpunkt der Erhebung	Veränderung zu Baseline	LSM-Differenz ^a	Hedges'g
N	N	N	N	N	N	[95%-KI]	[95%-KI]
MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	p-Wert	
NSC - Autonome Symptome (Gastrointestinal/Harninkontinenz)							
144 1,6 (2,4)	141 1,5 (2,2)	141 -0,09 (1,69)	24 1,1 (1,5)	19 1,6 (1,8)	19 0,39 (1,09)	-0,35 [-1,07; 0,37] 0,3386	-0,20 [-0,68; 0,29]
NSC - Autonome Symptome (Andere als Gastrointestinal/Harninkontinenz)							
144 3,7 (3,3)	141 4,1 (3,1)	141 0,46 (2,63)	24 4,2 (3,0)	19 4,4 (3,8)	19 0,34 (2,03)	0,04 [-1,10; 1,18] 0,9427	0,01 [-0,47; 0,50]
Datenauswertung zu Woche 35 a: Berechnung mittels ANCOVA mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate. ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> ; KI: Konfidenzintervall; LSM: <i>Least Squares Mean</i> ; MW: Mittelwert; NSC: <i>Neuropathy Symptom and Change</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); SD: Standardabweichung							

Die mittlere Veränderung gegenüber Baseline zeigte für den Endpunkt polyneuropathische Symptomatik gemessen anhand des NSC zu Woche 35 keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-36).

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.

Meta-Analyse

Die Darstellung des Zusatznutzens erfolgt anhand der Studie NEURO-TTTransform, es wurde keine weitere RCT zu Eplontersen identifiziert. Somit ist keine Meta-Analyse möglich.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

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

4.3.1.3.1.2.3 Mobilität gemessen anhand des 10MWT und des PND-Scores – RCT

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

Tabelle 4-37: Operationalisierung der Mobilität gemessen anhand des 10MWT

Studie	Operationalisierung
NEURO-TTRansform	<u>Definition</u> Mit dem 10MWT wird die Gehgeschwindigkeit ohne Gehhilfe in Meter pro Sekunde (m/s) gemessen. Dabei wird die Zeit über eine Länge von zehn Metern erhoben. Die Beurteilung erfolgt anhand der Zeit, die für die mittleren sechs Meter benötigt wird. Ein höherer Wert bedeutet insgesamt eine niedrigere Symptomatik. Die Durchführung erfolgte in zwei verschiedenen Gehgeschwindigkeiten: „langsames Gehen“ und „schnelles Gehen“. Für „langsames Gehen“ wurden die Patient:innen angehalten, die Strecke in einer für sie komfortablen Gehgeschwindigkeit zu absolvieren. Für „schnelles Gehen“ wurden die Patient:innen angehalten, die Strecke so schnell wie möglich zu absolvieren. <u>Erhebungszeitpunkte</u> Die Erhebung des 10MWT erfolgt zur Baseline, Woche 37 und 81. <u>Datenanalyse/-methodik</u> Die Datenanalyse erfolgt zu Woche 35 für 10MWT in Form von Responderanalysen für eine Verbesserung und eine Verschlechterung der Symptomatik. Es erfolgt ebenfalls eine Analyse zur Veränderung im Vergleich zur Baseline. <u>Binäre Auswertung</u> Die Responderanalysen erfolgen auf Basis der ITT-Population. Für die Analyse des 10MWT werden Patient:innen, die die Responseschwelle von >0 m/s für eine Verbesserung und <0 m/s für eine Verschlechterung im Vergleich zu Baseline überschreiten, als Responder gewertet. Patient:innen mit fehlenden Werten werden als Non-Responder gewertet. Der Behandlungseffekt wird durch das RR, das OR und die RD mit Angabe des jeweiligen 95%-KI und des p-Werts dargestellt, wobei das RR mittels log-binominalem Regressionsmodell, das OR mittels logistischem Regressionsmodell und die RD mittels Kovarianzanalyse mit jeweils Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate berechnet werden. <u>Kontinuierliche Auswertung</u> Die Analyse der Veränderung im Vergleich zu Baseline erfolgt auf Basis der ITT-Population. Für die mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline wird eine ANCOVA mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate durchgeführt. Es erfolgt keine Imputation fehlender Werte. Innerhalb des Behandlungsarms werden der LS-Mean mit dem SE und zwischen den Behandlungsarmen die Mittelwertdifferenz, der SE, das zweiseitige 95%-KI und der p-Wert angegeben. Der Behandlungseffekt wird mittels Hedges'g und dem zugehörigen 95%-KI berechnet.
10MWT: 10-Meter Walk Test; ANCOVA: Analysis of Covariance; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SE: Standardfehler	

Tabelle 4-38: Operationalisierung der Mobilität gemessen anhand des PND-Scores

Studie	Operationalisierung
NEURO-TTRansform	<u>Definition</u> Der PND-Score bewertet die Beeinträchtigung der Patient:innen mit Schwerpunkt auf der Gehfähigkeit. Die Beurteilung erfolgt auf einer Skala von 0 bis IV je nach Beeinträchtigungen und Notwendigkeit von Gehhilfen. Ein niedrigerer Wert bedeutet eine insgesamt niedrigere Symptomatik. <u>Erhebungszeitpunkte</u> Die Erhebung des PND-Scores erfolgt zur Baseline, Woche 35, 65 und 81. <u>Datenanalyse/-methodik</u> Die Datenanalyse erfolgt zu Woche 35 für den PND-Score in Form von Responderanalysen für eine Verbesserung und eine Verschlechterung der Symptomatik. <i>Binäre Auswertung</i> Die Auswertung der Responderanalysen erfolgt auf Basis der ITT-Population. Bei dem PND-Score werden Patient:innen, die eine der folgenden ResponderSchwellen überschreiten, als Responder gewertet: - Ab Stadium IIIa zu Baseline: mindestens ein um ein Stadium niedrigerer Wert für eine Verbesserung bzw. mindestens ein um ein Stadium höherer Wert für eine Verschlechterung - Stadium II zu Baseline: mindestens ein zwei Stadien niedrigerer Wert für eine Verbesserung oder mindestens ein um ein Stadium höherer Wert für eine Verschlechterung. - Jegliches Stadium zu Baseline: mindestens ein um zwei Stadien niedrigerer Wert für eine Verbesserung bzw. mindestens ein um zwei Stadien höherer Wert für eine Verschlechterung Patient:innen mit fehlenden Werten werden als Non-Responder gewertet. Der Behandlungseffekt wird durch das RR, das OR und die RD mit Angabe des jeweiligen 95%-KI und des p-Werts dargestellt, wobei das RR mittels log-binominalem Regressionsmodell, das OR mittels logistischem Regressionsmodell und die RD mittels Kovarianzanalyse mit jeweils Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate berechnet werden. <i>Kontinuierliche Auswertung</i> Die Analyse der Veränderung im Vergleich zu Baseline erfolgt auf Basis der ITT-Population. Für die mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline wird eine ANCOVA mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate durchgeführt. Es erfolgt keine Imputation fehlender Werte. Innerhalb des Behandlungsarms werden der LS-Mean mit dem SE und zwischen den Behandlungsarmen die Mittelwertdifferenz, der SE, das zweiseitige 95%-KI und der p-Wert angegeben. Der Behandlungseffekt wird mittels Hedges'g und dem zugehörigen 95%-KI berechnet.
ANCOVA: Analysis of Covariance; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PND: Polyneuropathy Disability; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SE: Standardfehler	

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

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

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Mobilität gemessen anhand des 10MWT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NEURO-TTRansform	Hoch	Nein	Ja	Ja	Nein	Hoch
10MWT: 10-Meter Walk Test; ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt Mobilität gemessen anhand des 10MWT wurde nach klinischen Standards erhoben. Der Erhebungszeitpunkt für die Datenanalyse erfolgte zu Woche 37, wodurch eine Verzerrung aufgrund der verkürzten Behandlungsdauer durch den Behandlungswechsel im Vergleichsarm zugunsten von Eplontersen nicht ausgeschlossen werden kann. Die Datenauswertung erfolgte nach dem ITT-Prinzip und schloss sämtliche randomisierte Patient:innen ein. Die Berichterstattung des Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen. Insgesamt ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt Mobilität gemessen anhand des 10MWT als hoch einzustufen.

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mobilität gemessen anhand des PND-Scores 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
NEURO-TTRansform	Hoch	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: Intention-to-Treat; PND: Polyneuropathy Disability; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt Mobilität gemessen anhand des PND-Scores wurde nach klinischen Standards mit einem validierten Messinstrument erhoben. Es handelt sich um eine objektive Beurteilung

der Beeinträchtigung der Gehfähigkeit und der Notwendigkeit von verschiedenen Gehhilfen, sodass eine Verzerrung grundsätzlich als gering einzuschätzen ist. Das der Erhebungszeitpunkt für die Datenanalyse zu Woche 35 erfolgte, ist eine Verzerrung aufgrund der verkürzten Behandlungsdauer durch den Behandlungswechsel im Vergleichsarm nicht gegeben. Die Datenauswertung erfolgte nach dem ITT-Prinzip und schloss sämtliche randomisierte Patient:innen ein. Die Berichterstattung des Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen. Insgesamt ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt Mobilität gemessen anhand des PND-Scores als niedrig einzustufen.

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.

Responderanalysen zur Mobilität gemessen anhand des 10MWT und des PND-Scores

Tabelle 4-41: Ergebnisse für die Mobilität gemessen anhand des 10MWT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Responderanalyse – Verbesserung von >0 m/s gegenüber Baseline zu Woche 37

Endpunkt	Eplontersen		Inotersen		Eplontersen vs. Inotersen		
	N	Responder n (%) ^a	N	Responder n (%) ^a	RR [95%-KI] p-Wert ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^d
10MWT – Langsames Gehen	144	61 (42,4)	24	11 (45,8)	0,97 [0,67; 1,41] 0,8796	0,87 [0,35; 2,18] 0,7678	-3,5* [-25,0; 18,0] 0,7517
10MWT - Schnelles Gehen	144	70 (48,6)	24	10 (41,7)	1,24 [0,76; 2,02] 0,3876	1,41 [0,58; 3,45] 0,4535	8,3 [-12,3; 29,0] 0,4285
Datenauswertung zu Woche 37 *: Wenn das Modell nicht konvergierte, wurde das Ergebnis unadjustiert dargestellt. Wenn ein Behandlungsarm null Ereignisse aufwies, erfolgte eine Nullzellenkorrektur. a: Responder waren Patient:innen mit einer Veränderung von >0 m/s gegenüber Baseline. Patient:innen mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder gewertet. b: Das RR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurden berechnet anhand eines log-binominalen Regressionsmodells, mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate. c: Das OR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurden berechnet anhand eines logistischen Regressionsmodells, mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate. d: Die RD mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurden berechnet anhand einer Kovarianzanalyse, mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate. 10MWT: 10-Meter Walk Test; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko							

Tabelle 4-42: Ergebnisse für die Mobilität gemessen anhand des PND-Scores aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Responderanalyse – Verbesserung des PND-Scores um mind. ≥ 1 oder mind. ≥ 2 gegenüber Baseline zu Woche 35

Endpunkt	Eplontersen		Inotersen		Eplontersen vs. Inotersen		
	N	Responder n (%) ^a	N	Responder n (%) ^a	RR [95%-KI] p-Wert ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^d
Änderung ≥ 1 des PND-Scores	144	6 (4,2)	24	1 (4,2)	1,00* [0,13; 7,94] 1,0000	0,82 [0,09; 7,57] 0,8628	1,0 [-18,0; 16,0] 0,9103
Änderung ≥ 2 des PND-Scores	144	1 (0,7)	24	0 (0,0)	0,52* [0,02; 12,34] 0,6838	0,51* [0,02; 12,94] 0,6846	0,5 [-42,3; 43,3] 0,9821
Datenauswertung zu Woche 35 *: Wenn das Modell nicht konvergierte, wurde das Ergebnis unadjustiert dargestellt. Wenn ein Behandlungsarm null Ereignisse aufwies, erfolgte eine Nullzellenkorrektur. a: Responder waren Patient:innen mit einer Veränderung gegenüber Baseline über der Responseschwelle von mindestens einem Stadium ab Stadium IIIa bzw. mindestens zwei Stadien bis Stadium II. Patient:innen mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder gewertet. b: Das RR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde berechnet anhand eines log-binominalen Regressionsmodells, mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate. c: Das OR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde berechnet anhand eines logistischen Regressionsmodells, mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate. d: Die RD mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde berechnet anhand einer Kovarianzanalyse, mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate. KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PND: <i>Polyneuropathy Disability</i>; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko							

Tabelle 4-43: Ergebnisse für die Mobilität gemessen anhand des 10MWT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Responderanalyse – Verschlechterung von <0 m/s gegenüber Baseline zu Woche 37

Endpunkt	Eplontersen		Inotersen		Eplontersen vs. Inotersen		
	N	Responder n (%) ^a	N	Responder n (%) ^a	RR [95%-KI] p-Wert ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^d
10MWT - Langsames Gehen	144	72 (50,0)	24	9 (37,5)	1,32 [0,77; 2,25] 0,3070	1,86 [0,74; 4,70] 0,1871	14,6 [-7,0; 36,2] 0,1845
10MWT - Schnelles Gehen	144	64 (44,4)	24	10 (41,7)	1,05 [0,64; 1,74] 0,8388	1,19 [0,48; 2,98] 0,7107	2,8 [-18,6; 24,1] 0,7979
Datenauswertung zu Woche 37 *: Wenn das Modell nicht konvergierte, wurde das Ergebnis unadjustiert dargestellt. Wenn ein Behandlungsarm null Ereignisse aufwies, erfolgte eine Nullzellenkorrektur. a: Responder waren Patient:innen mit einer <0 m/s Veränderung gegenüber Baseline. Patient:innen mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder gewertet. b: Das RR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde berechnet anhand eines log-binominalen Regressionsmodells, mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate. c: Das OR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde berechnet anhand eines logistischen Regressionsmodells, mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate. d: Die RD mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde berechnet anhand einer Kovarianzanalyse, mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate. 10MWT: 10-Meter Walk Test; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko							

Tabelle 4-44: Ergebnisse für die Mobilität gemessen anhand des PND-Scores aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Responderanalyse – Verschlechterung des PND-Scores um mind. ≥ 1 oder mind. ≥ 2 gegenüber Baseline zu Woche 35

Endpunkt	Eplontersen		Inotersen		Eplontersen vs. Inotersen		
	N	Responder n (%) ^a	N	Responder n (%) ^a	RR [95%-KI] p-Wert ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^d
Änderung ≥ 1 des PND- Scores	144	16 (11,1)	24	0 (0,0)	5,69* [0,35; 91,83] 0,2205	6,29* [0,36; 108,38] 0,2054	10,6 [-28,6; 49,8] 0,5959
Änderung ≥ 2 des PND- Scores	144	1 (0,7)	24	0 (0,0)	0,52* [0,02; 12,34] 0,6838	0,51* [0,02; 12,94] 0,6864	0,5 [-41,4; 42,4] 0,9813
Datenauswertung zu Woche 35 *: Wenn das Modell nicht konvergierte, wurde das Ergebnis unadjustiert dargestellt. Wenn ein Behandlungsarm null Ereignisse aufwies, erfolgte eine Nullzellenkorrektur. a: Responder waren Patient:innen mit einer Veränderung gegenüber Baseline über der Responseschwelle von Stadium II auf IIIa bzw. mindestens zwei Stadien höheren Werten bis Stadium II. Patient:innen mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder gewertet. b: Das RR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde berechnet anhand eines log-binominalen Regressionsmodells, mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate. c: Das OR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde berechnet anhand eines logistischen Regressionsmodells, mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate. d: Die RD mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde berechnet anhand einer Kovarianzanalyse, mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate. KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PND: <i>Polyneuropathy Disability</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko							

Die Responderanalysen zur Verschlechterung oder Verbesserung gegenüber dem Wert zu Baseline zeigten für den Endpunkt Mobilität gemessen anhand des 10MWT und des PND-Scores keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-41 bis Tabelle 4-44).

Mittlere Veränderung der Mobilität gemessen anhand des 10MWT im Vergleich zu Baseline

Tabelle 4-45: Ergebnisse für die Mobilität gemessen anhand des 10MWT in m/s aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 37

Eplontersen N=144			Inotersen N=24			Eplontersen vs. Inotersen	
Wert zu Baseline (m/s)	Wert zum Zeitpunkt der Erhebung (m/s)	Veränderung zu Baseline	Wert zu Baseline (m/s)	Wert zum Zeitpunkt der Erhebung (m/s)	Veränderung zu Baseline	LSM-Differenz ^a	Hedges'g
N	N	N	N	N	N	[95%-KI]	[95%-KI]
MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	p-Wert	
10MWT - Langsames Gehen							
140 0,9 (0,3)	137 1,0 (0,5)	137 0,04 (0,50)	24 0,9 (0,3)	20 1,1 (0,4)	20 0,12 (0,39)	-0,11 [-0,33; 0,10] 0,2969	-0,20 [-0,67; 0,28]
10MWT - Schnelles Gehen							
140 1,2 (0,6)	137 1,3 (0,7)	137 0,10 (0,67)	24 1,2 (0,5)	20 1,4 (0,5)	20 0,13 (0,36)	-0,06 [-0,35; 0,22] 0,6576	-0,09 [-0,56; 0,39]
Datenauswertung zu Woche 37 a: Berechnung mittels ANCOVA mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate. 10MWT: 10-Meter Walk Test; ANCOVA: Analysis of Covariance; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Squares Mean; MW: Mittelwert; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Standardabweichung							

Die mittlere Veränderung gegenüber dem Wert zu Baseline zeigte für den Endpunkt Mobilität gemessen anhand des 10MWT zu Woche 37 keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-45).

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.

Meta-Analyse

Die Darstellung des Zusatznutzens erfolgt anhand der Studie NEURO-TTTransform, es wurde keine weitere RCT zu Eplontersen identifiziert. Somit ist keine Meta-Analyse möglich.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

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

4.3.1.3.1.2.4 Invaliditätsgrad gemessen anhand des R-ODS – RCT

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

Tabelle 4-46: Operationalisierung des Invaliditätsgrades gemessen anhand des R-ODS

Studie	Operationalisierung
NEURO-TTRansform	<u>Definition</u> Der R-ODS ist ein patientenberichteter Fragebogen, welcher die funktionelle Beeinträchtigung in täglichen und sozialen Tätigkeiten erhebt. Der Fragebogen besteht aus insgesamt 24 Fragen, bei denen die Patient:innen angeben, inwiefern sie die jeweiligen Tätigkeiten ausüben können. Die Beurteilung erfolgt auf einer Punkteskala von 0 (Ausführung nicht möglich) bis 2 (Ausführung ohne Beeinträchtigung möglich). Der Gesamtwert kann einen Wert von 0-48 annehmen, wobei ein höherer Wert eine insgesamt niedrigere Symptomatik bedeutet. <u>Erhebungszeitpunkte</u> Die Erhebung des Invaliditätsgrades gemessen anhand des R-ODS erfolgt zur Baseline, Woche 37 und Woche 81. <u>Datenanalyse/-methodik</u> Die Datenanalyse erfolgt zu Woche 37 in Form von Responderanalysen und Veränderung zu Baseline für eine Verbesserung und eine Verschlechterung der Symptomatik. <u>Binäre Auswertung</u> Die Auswertung der Responderanalysen erfolgt auf Basis der ITT-Population. Für die Analyse gelten die Patient:innen, die die Responseschwelle von $\geq 15\%$ im Vergleich zu Baseline überschreiten, als Responder. Patient:innen mit fehlenden Werten werden als Non-Responder gewertet. Der Behandlungseffekt wird durch das RR, das OR und die RD mit Angabe der jeweiligen 95%-KI und des p-Werts dargestellt, wobei das RR mittels log-binominalen Regressionsmodell, das OR mittels logistischem Regressionsmodell und die RD mittels Kovarianzanalyse mit jeweils Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate berechnet werden. <u>Kontinuierliche Auswertung</u> Die Analyse der Veränderung im Vergleich zu Baseline erfolgt auf Basis der ITT-Population. Für die mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline wird eine ANCOVA mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate durchgeführt. Es erfolgt keine Imputation fehlender Werte. Innerhalb des Behandlungsarms werden der LS-Mean mit dem SE und zwischen den Behandlungsarmen die Mittelwertdifferenz, der SE, das zweiseitige 95%-KI und der p-Wert angegeben. Der Behandlungseffekt wird mittels Hedges'g und dem zugehörigen 95%-KI berechnet.
ANCOVA: Analysis of Covariance; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; R-ODS: Rasch-built Overall Disability Score; RR: Relatives Risiko; SE: Standardfehler	

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

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

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Invaliditätsgrad gemessen anhand des R-ODS 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
NEURO-TTRansform	Hoch	Nein	Ja	Ja	Nein	Hoch
ITT: <i>Intention-to-Treat</i> ; R-ODS: <i>Rasch-built Overall Disability Score</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt Invaliditätsgrad gemessen anhand des R-ODS wurde nach klinischen Standards mit einem validierten Messinstrument erhoben. Bei dem R-ODS handelt es sich um einen patientenberichteten Endpunkt, wodurch aufgrund des offenen Studiendesigns, bei dem die Patient:innen um die Behandlung wussten, ein erhöhtes Verzerrungspotenzial nicht ausgeschlossen werden kann. Der Erhebungszeitpunkt für die Datenanalyse erfolgte zu Woche 37, wodurch eine Verzerrung aufgrund der verkürzten Behandlungsdauer durch den Behandlungswechsel im Vergleichsarm zugunsten von Eplontersen nicht ausgeschlossen werden kann. Die Datenauswertung erfolgte nach dem ITT-Prinzip und schloss sämtliche randomisierte Patient:innen ein. Die Berichterstattung des Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine weiteren endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen. Insgesamt ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt Invaliditätsgrad gemessen anhand des R-ODS als hoch einzustufen.

Tabelle 4-48: Rücklaufquoten für den R-ODS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Eplontersen n/N (%)	Inotersen n/N (%)
Baseline	144/144 (100,0)	24/24 (100,0)
Woche 37	139/144 (96,5)	21/24 (87,5)
ITT: <i>Intention-to-Treat</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); R-ODS: <i>Rasch-built Overall Disability Score</i>		

Die Rücklaufquote in der Studie NEURO-TTRansform war für den R-ODS mit mind. 87,5% in beiden Behandlungsarmen ausreichend hoch bzgl. der vom G-BA geforderten $\geq 70\%$ -Schwelle (Tabelle 4-48).

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.

Responderanalysen zum Invaliditätsgrad gemessen anhand des R-ODS

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Invaliditätsgrad gemessen anhand des R-ODS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Responderanalyse – Verbesserung von $\geq 15\%$ der Skalenspannweite gegenüber Baseline zu Woche 37

Endpunkt	Eplontersen		Inotersen		Eplontersen vs. Inotersen		
	N	Responder n (%) ^a	N	Responder n (%) ^a	RR [95%-KI] p-Wert ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^d
R-ODS	144	9 (6,3)	24	0 (0,0)	3,28* [0,20; 54,52] 0,4082	3,44* [0,19; 60,97] 0,4003	3,6 [-37,0; 44,2] 0,8609
Datenauswertung zu Woche 37 *: Wenn das Modell nicht konvergierte, wurde das Ergebnis unadjustiert dargestellt. Wenn ein Behandlungsarm null Ereignisse aufwies, erfolgte eine Nullzellenkorrektur. a: Responder waren Patient:innen mit einer Veränderung von $\geq 15\%$ der Skalenspannweite gegenüber Baseline. Patient:innen mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder gewertet. b: Das RR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde berechnet anhand eines log-binominalen Regressionsmodells, mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate. c: Das OR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde berechnet anhand eines logistischen Regressionsmodells, mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate. d: Die RD mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde berechnet anhand einer Kovarianzanalyse, mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate. KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); RD: Risikodifferenz; R-ODS: <i>Rasch-built Overall Disability Score</i> ; RR: Relatives Risiko							

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Invaliditätsgrad gemessen anhand des R-ODS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Responderanalyse – Verschlechterung von $\geq 15\%$ der Skalenspannweite gegenüber Baseline zu Woche 37

Endpunkt	Eplontersen		Inotersen		Eplontersen vs. Inotersen		
	N	Responder n (%) ^a	N	Responder n (%) ^a	RR [95%-KI] p-Wert ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^d
R-ODS	144	8 (5,6)	24	1 (4,2)	1,62 [0,22; 12,16] 0,6414	1,59 [0,18; 13,79] 0,6752	0,2* [-9,6; 10,0] 0,9719

Datenauswertung zu Woche 37

*: Wenn das Modell nicht konvergierte, wurde das Ergebnis unadjustiert dargestellt. Wenn ein Behandlungsarm null Ereignisse aufwies, erfolgte eine Nullzellenkorrektur.

a: Responder waren Patient:innen mit einer Veränderung von $\geq 15\%$ der Skalenspannweite gegenüber Baseline. Patient:innen mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder gewertet.

b: Das RR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde berechnet anhand eines log-binominalen Regressionsmodells, mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate.

c: Das OR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde berechnet anhand eines logistischen Regressionsmodells, mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate.

d: Die RD mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde berechnet anhand einer Kovarianzanalyse, mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate.

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; R-ODS: *Rasch-built Overall Disability Score*; RR: Relatives Risiko

Die Responderanalysen zur Verschlechterung oder Verbesserung gegenüber dem Wert zu Baseline zeigten für den Endpunkt Invaliditätsgrad gemessen anhand des R-ODS zu Woche 37 keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-49 und Tabelle 4-50).

Mittlere Veränderung des Invaliditätsgrades gemessen anhand des R-ODS im Vergleich zu Baseline

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Invaliditätsgrad gemessen anhand des R-ODS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 37

Eplontersen N=144			Inotersen N=24			Eplontersen vs. Inotersen	
Wert zu Baseline	Wert zum Zeitpunkt der Erhebung	Veränderung zu Baseline	Wert zu Baseline	Wert zum Zeitpunkt der Erhebung	Veränderung zu Baseline	LSM-Differenz ^a	Hedges'g
N	N	N	N	N	N	[95%-KI]	[95%-KI]
MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	p-Wert	
144	139	139	23	20	20	1,03	0,17
35,5 (10,6)	36,5 (10,5)	0,58 (4,86)	37,8 (8,4)	37,2 (10,4)	-0,90 (4,06)	[-1,19; 3,24]	[-0,31; 0,64]
						0,3620	

Datenauswertung zu Woche 37

a: Berechnung mittels ANCOVA mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate.

ANCOVA: *Analysis of Covariance*; KI: Konfidenzintervall; LSM: *Least Squares Mean*; MW: Mittelwert; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*); R-ODS: *Rasch-built Overall Disability Score*; SD: Standardabweichung

Die mittlere Veränderung gegenüber dem Wert zu Baseline zeigte für den Endpunkt Invaliditätsgrad gemessen anhand des R-ODS zu Woche 37 keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-51).

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.

Meta-Analyse

Die Darstellung des Zusatznutzens erfolgt anhand der Studie NEURO-TTTransform, es wurde keine weitere RCT zu Eplontersen identifiziert. Somit ist keine Meta-Analyse möglich.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

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

4.3.1.3.1.2.5 Autonome Funktionsbeeinträchtigung gemessen anhand des COMPASS-31 – RCT

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

Tabelle 4-52: Operationalisierung der autonomen Funktionsbeeinträchtigung gemessen anhand des COMPASS-31

Studie	Operationalisierung
NEURO-TTRansform	<u>Definition</u> Der COMPASS-31 ist ein patientenberichteter Fragebogen zur Erhebung der autonomen Funktionsbeeinträchtigung. Der Fragebogen setzt sich zusammen aus den sechs Domänen Orthostatische Intoleranz (<i>Orthostatic Intolerance</i>), Vasomotorik (<i>Vasomotor Function</i>), Sekretomotorik (<i>Secretomotor Function</i>), gastrointestinale Funktion (<i>Gastrointestinal Function</i>), Blasenfunktion (<i>Bladder Function</i>) und Pupillenmotorik (<i>Pupilmotor Function</i>) und umfasst insgesamt 31 Fragen. Die Bewertung erfolgt anhand der Gesamtsumme der gewichteten Domänen. Der Gesamtwert kann einen Wert von 0 bis 100 annehmen, wobei eine höhere Punktezahl eine größere autonome Beeinträchtigung bedeutet. <u>Erhebungszeitpunkte</u> Die Erhebung der autonomen Funktionsbeeinträchtigung gemessen anhand des COMPASS-31 erfolgt zu Baseline, zu Woche 37 und zu Woche 81. <u>Datenanalyse/-methodik</u> Die Datenanalyse erfolgt zu Woche 37 in Form von Veränderung zu Baseline für eine Verbesserung und eine Verschlechterung der Symptomatik. Es werden jeweils der Gesamtwert sowie die einzelnen Domänen ausgewertet. <u>Binäre Auswertung</u> Die Auswertung der Responderanalysen erfolgt auf Basis der ITT-Population. Für die Analyse gelten Patient:innen, die die Responseschwelle von $\geq 15\%$ im Vergleich zu Baseline überschreiten, als Responder. Patient:innen mit fehlenden Werten werden als Non-Responder gewertet. Der Behandlungseffekt wird durch das RR, das OR und die RD mit Angabe der jeweiligen 95%-KI und des p-Werts dargestellt, wobei das RR mittels log-binominalem Regressionsmodell, das OR mittels logistischem Regressionsmodell und die RD mittels Kovarianzanalyse mit jeweils Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate berechnet werden. <u>Kontinuierliche Auswertung</u> Die Analyse der Veränderung im Vergleich zu Baseline erfolgt auf Basis der ITT-Population. Für die mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline wird eine ANCOVA mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate durchgeführt. Es erfolgt keine Imputation fehlender Werte. Innerhalb des Behandlungsarms werden der LS-Mean mit dem SE und zwischen den Behandlungsarmen die Mittelwertdifferenz, der SE, das zweiseitige 95%-KI und der p-Wert angegeben. Der Behandlungseffekt wird mittels Hedges'g und dem zugehörigen 95%-KI berechnet. ANCOVA: Analysis of Covariance; COMPASS-31: Composite Autonomic Symptom Score-31; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SE: Standardfehler

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

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

Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die autonome Funktionsbeeinträchtigung gemessen anhand des COMPASS-31 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
NEURO-TTRansform	Hoch	Nein	Ja	Ja	Nein	Hoch
COMPASS-31: <i>Composite Autonomic Symptom Score-31</i> ; ITT: <i>Intention-to-Treat</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt autonome Funktionsbeeinträchtigung gemessen anhand des COMPASS-31 wurde nach klinischen Standards mit einem validierten Messinstrument erhoben. Bei dem COMPASS-31 handelt es sich um einen patientenberichteten Endpunkt, wodurch aufgrund des offenen Studiendesigns, bei dem die Patient:innen um die Behandlung wussten, ein erhöhtes Verzerrungspotenzial nicht ausgeschlossen werden kann. Der Erhebungszeitpunkt für die Datenanalyse erfolgte zu Woche 37, wodurch eine Verzerrung aufgrund der verkürzten Behandlungsdauer durch den Behandlungswechsel im Vergleichsarm zugunsten von Eplontersen nicht ausgeschlossen werden kann. Die Datenauswertung erfolgte nach dem ITT-Prinzip und schloss sämtliche randomisierte Patient:innen ein. Die Berichterstattung des Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine weiteren endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen. Insgesamt ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt autonome Funktionsbeeinträchtigung gemessen anhand des COMPASS-31 als hoch einzustufen.

Tabelle 4-54: Rücklaufquoten für den COMPASS-31 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Eplontersen n/N (%)	Inotersen n/N (%)
Baseline	143/144 (99,3)	24/24 (100,0)
Woche 37	140/144 (97,2):	21/24 (87,5)
COMPASS-31: <i>Composite Autonomic Symptom Score-31</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)		

Bezogen auf die ITT-Population war die Rücklaufquote in der Studie NEURO-TTTransform für den COMPASS-31 mit mind. 87,5% in beiden Behandlungsarmen ausreichend hoch bzgl. der vom G-BA geforderten $\geq 70\%$ -Schwelle (Tabelle 4-54).

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.

Responderanalysen zur autonomen Funktionsbeeinträchtigung gemessen anhand des COMPASS-31

Tabelle 4-55: Ergebnisse für die autonome Funktionsbeeinträchtigung gemessen anhand des COMPASS-31 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Responderanalyse – Verbesserung von $\geq 15\%$ der Skalenspannweite gegenüber Baseline zu Woche 37

Endpunkt	Eplontersen		Inotersen		Eplontersen vs. Inotersen		
	N	Responder n (%) ^a	N	Responder n (%) ^a	RR [95%-KI] p-Wert ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^d
COMPASS-31 - Gesamt	144	5 (3,5)	24	2 (8,3)	0,42* [0,09; 2,03] 0,2780	0,35 [0,06; 2,00] 0,2365	-4,9 [-32,8; 22,9] 0,7280
COMPASS-31 - Orthostatische Intoleranz	144	6 (4,2)	24	3 (12,5)	0,33* [0,09; 1,24] 0,1020	0,14 [0,02; 0,88] 0,0357	-5,2 [-28,7; 18,4] 0,6672
COMPASS-31 - Vasomotorik	144	26 (18,1)	24	4 (16,7)	1,08* [0,41; 2,83] 0,8702	0,89 [0,14; 5,61] 0,9055	-0,9 [-32,3; 30,4] 0,9528
COMPASS-31 - Sekretomotorik	144	8 (5,6)	24	0 (0,0)	2,93* [0,17; 49,19] 0,4549	3,05* [0,17; 54,60] 0,4484	3,2 [-35,3; 41,8] 0,8698
COMPASS-31 - Gastrointestinal	144	23 (16,0)	24	3 (12,5)	1,28* [0,42; 3,93] 0,6688	1,25 [0,33; 4,77] 0,7389	0,3 [-19,4; 20,0] 0,9780
COMPASS-31 - Blase	144	13 (9,0)	24	1 (4,2)	2,17* [0,30; 15,81] 0,4458	0,91 [0,10; 8,50] 0,9373	-0,2 [-29,3; 28,8] 0,9869
COMPASS-31 - Pupillenmotorik	144	48 (33,3)	24	5 (20,8)	1,60* [0,71; 3,61] 0,2574	3,10 [0,91; 10,53] 0,0692	12,5* [-5,5; 30,5] 0,1730
Datenauswertung zu Woche 37 *: Wenn das Modell nicht konvergierte, wurde das Ergebnis unadjustiert dargestellt. Wenn ein Behandlungsarm null Ereignisse aufwies, erfolgte eine Nullzellenkorrektur. a: Responder waren Patient:innen mit einer Veränderung gegenüber Baseline über der Skalenspannweite von $\geq 15\%$. Patient:innen mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder gewertet. b: Das RR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde berechnet anhand eines log-binominalen Regressionsmodells, mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate. c: Das OR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde berechnet anhand eines logistischen Regressionsmodells, mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate. d: Die RD mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde berechnet anhand einer Kovarianzanalyse, mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate. COMPASS-31: <i>Composite Autonomic Symptom Score-31</i>; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko							

Tabelle 4-56: Ergebnisse für die autonome Funktionsbeeinträchtigung gemessen anhand des COMPASS-31 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Responderanalyse – Verschlechterung von $\geq 15\%$ der Skalenspannweite gegenüber Baseline zu Woche 37

Endpunkt	Eplontersen		Inotersen		Eplontersen vs. Inotersen		
	N	Responder n (%) ^a	N	Responder n (%) ^a	RR [95%-KI] p-Wert ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^d
COMPASS-31 - Gesamt	144	4 (2,8)	24	0 (0,0)	1,55* [0,09; 27,94] 0,7658	1,57* [0,08; 30,08] 0,7648	2,5 [-36,7; 41,6] 0,9014
COMPASS-31 - Orthostatische Intoleranz	144	2 (1,4)	24	0 (0,0)	0,86* [0,04; 17,43] 0,9229	0,86* [0,04; 18,45] 0,9230	1,2 [-40,0; 42,4] 0,9544
COMPASS-31 - Vasomotorik	144	18 (12,5)	24	1 (4,2)	3,06 [0,43; 21,90] 0,2651	3,37 [0,43; 26,56] 0,2489	8,9 [-3,0; 20,8] 0,1429
COMPASS-31 - Sekretomotorik	144	2 (1,4)	24	1 (4,2)	0,32 [0,03; 3,31] 0,3363	0,30 [0,03; 3,53] 0,3409	-2,9 [-22,4; 16,5] 0,7685
COMPASS-31 - Gastrointestinal	144	13 (9,0)	24	3 (12,5)	0,65 [0,21; 2,02] 0,4603	0,64 [0,16; 2,58] 0,5289	-2,4 [-24,9; 20,0] 0,8312
COMPASS-31 - Blase	144	14 (9,7)	24	2 (8,3)	1,35 [0,33; 5,54] 0,6790	1,34 [0,28; 6,39] 0,7092	0,5 [-11,4; 12,4] 0,9332
COMPASS-31 - Pupillenmotorik	144	53 (36,8)	24	9 (37,5)	1,01 [0,58; 1,75] 0,9772	0,93 [0,38; 2,31] 0,8817	-5,7 [-25,4; 14,0] 0,5710

Datenauswertung zu Woche 37

*: Wenn das Modell nicht konvergierte, wurde das Ergebnis unadjustiert dargestellt. Wenn ein Behandlungsarm null Ereignisse aufwies, erfolgte eine Nullzellenkorrektur.

a: Responder waren Patient:innen mit einer Veränderung gegenüber Baseline über der Skalenspannweite von $\geq 15\%$. Patient:innen mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder gewertet.

b: Das RR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde berechnet anhand eines log-binominalen Regressionsmodells, mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate.

c: Das OR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde berechnet anhand eines logistischen Regressionsmodells, mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate.

d: Die RD mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde berechnet anhand einer Kovarianzanalyse, mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate.

COMPASS-31: *Composite Autonomic Symptom Score-31*; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio;

RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Die Responderanalysen zur Verschlechterung bzw. Verbesserung gegenüber dem Wert zu Baseline zeigten für den Endpunkt autonome Funktionsbeeinträchtigung gemessen anhand des COMPASS-31 zu Woche 37 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-55 und Tabelle 4-56).

Mittlere Veränderung der autonomen Funktionsbeeinträchtigung gemessen anhand des COMPASS-31 im Vergleich zu Baseline

Tabelle 4-57: Ergebnisse für die autonome Funktionsbeeinträchtigung gemessen anhand des COMPASS-31 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 37

Eplontersen N=144			Inotersen N=24			Eplontersen vs. Inotersen	
Wert zu Baseline	Wert zum Zeitpunkt der Erhebung	Veränderung zu Baseline	Wert zu Baseline	Wert zum Zeitpunkt der Erhebung	Veränderung zu Baseline	LSM-Differenz ^a	Hedges'g
N	N	N	N	N	N	[95%-KI]	[95%-KI]
MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	p-Wert	
COMPASS-31 - Gesamt							
143 19,8 (11,7)	141 17,1 (9,8)	140 -2,35 (6,97)	24 18,9 (9,9)	21 18,9 (11,9)	21 -0,57 (8,19)	-1,77 [-4,76; 1,18] 0,2376	-0,23 [-0,69; 0,23]
COMPASS-31 - Orthostatische Intoleranz							
143 2,8 (3,1)	140 2,2 (2,7)	140 -0,67 (2,49)	24 2,7 (2,7)	21 2,1 (2,2)	21 -0,81 (2,86)	0,12 [-0,87; 1,12] 0,8065	0,05 [-0,41; 0,51]
COMPASS-31 - Vasomotorik							
143 1,1 (1,8)	140 0,7 (1,4)	140 -0,29 (1,73)	24 0,9 (1,7)	21 0,4 (1,1)	21 -0,43 (1,36)	0,25 [-0,33; 0,83] 0,4036	0,16 [-0,30; 0,62]
COMPASS-31 – Sekretomotorik							
143 1,7 (1,7)	140 1,4 (1,5)	140 -0,29 (1,41)	24 1,8 (1,7)	21 2,0 (1,7)	21 0,19 (1,17)	-0,50 [-1,03; 0,04] 0,0678	-0,36 [-0,82; 0,11]

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

Eplontersen N=144			Inotersen N=24			Eplontersen vs. Inotersen	
Wert zu Baseline	Wert zum Zeitpunkt der Erhebung	Veränderung zu Baseline	Wert zu Baseline	Wert zum Zeitpunkt der Erhebung	Veränderung zu Baseline	LSM-Differenz ^a	Hedges'g
N	N	N	N	N	N	[95%-KI]	[95%-KI]
MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	p-Wert	
COMPASS-31 - Gastrointestinal							
143 8,9 (5,3)	140 7,8 (5,0)	140 -0,91 (3,56)	24 8,6 (4,7)	21 9,0 (4,7)	21 0,10 (3,67)	-1,05 [-2,57; 0,47] 0,1754	-0,27 [-0,73; 0,20]
COMPASS-31 - Blase							
143 1,8 (2,4)	140 1,6 (2,1)	140 -0,09 (1,55)	24 1,0 (1,2)	21 0,1 (1,0)	21 0,14 (1,01)	0,03 [-0,59; 0,65] 0,9282	0,02 [-0,44; 0,48]
COMPASS-31 - Pupillenmotorik							
143 3,4 (3,4)	140 3,3 (3,1)	140 -0,10 (2,72)	24 3,9 (3,4)	21 4,3 (4,0)	21 0,24 (2,93)	-0,61 [-1,75; 0,54] 0,2965	-0,20 [-0,67; 0,26]
Datenauswertung zu Woche 37 a: Berechnung mittels ANCOVA mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate. ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> ; COMPASS-31: <i>Composite Autonomic Symptom Score-31</i> ; KI: Konfidenzintervall; LSM: <i>Least Square Means</i> ; MW: Mittelwert; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); SD: Standardabweichung							

Die mittlere Veränderung gegenüber Baseline zeigte für den Endpunkt Autonome Funktionsbeeinträchtigung gemessen anhand des COMPASS-31 zu Woche 37 keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-57).

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.

Meta-Analyse

Die Darstellung des Zusatznutzens erfolgt anhand der Studie NEURO-TTTransform, es wurde keine weitere RCT zu Eplontersen identifiziert. Somit ist keine Meta-Analyse möglich.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

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

4.3.1.3.1.2.6 Hospitalisierungen – RCT

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

Tabelle 4-58: Operationalisierung der Hospitalisierungen

Studie	Operationalisierung
NEURO-TTRansform	<u>Definition</u> Die Erhebung der Hospitalisierungen erfolgte im Zuge der Erhebung der unerwünschten Ereignisse kontinuierlich ab Interventionsbeginn. Erfasst wurde der Anteil an Patient:innen mit notwendiger Hospitalisierung jeglicher Ursache und notwendiger Hospitalisierung kardiovaskulärer Ursache. Eine Hospitalisierung ist definiert als ein notwendiger Krankenhausaufenthalt, der länger als 24 Stunden dauert. <u>Datenanalyse/-methodik</u> Die Datenanalyse erfolgt zu Woche 37 basierend auf des im Zuge der Verträglichkeit dokumentierten Anteils an Patient:innen mit mind. einer Hospitalisierung jeglicher und kardiovaskulärer Ursache. <u>Binäre Auswertung</u> Die Auswertung erfolgt auf Basis der <i>Safety</i>-Population. Der Behandlungseffekt wird durch das RR, das OR und die RD mit Angabe des jeweiligen 95%-KI und des p-Werts dargestellt. Das RR, das OR und die RD wurden unstratifiziert berechnet, wobei das RR mittels log-binominalen Regressionsmodell, das OR mittels logistischem Regressionsmodell und die RD mittels einer Kovarianzanalyse berechnet werden.
KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko	

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 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hospitalisierungen 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
NEURO-TTRansform	Hoch	Nein	Ja	Ja	Nein	Hoch
ITT: <i>Intention-to-Treat</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt Hospitalisierungen wurde im Rahmen der Verträglichkeit nach objektiven Kriterien erhoben. Das offene Studiendesign, bei dem die Patient:innen und das medizinische Fachpersonal um die Behandlung wussten, kann zwar eine Erhebung jeglicher UE beeinflussen, eine Hospitalisierung jeglicher oder kardiovaskulärer Ursachen erfolgt jedoch nach medizinischen Kriterien und kann als objektiv angesehen werden. Der Erhebungszeitpunkt für die Datenanalyse erfolgte zu Woche 37, wodurch eine Verzerrung aufgrund der verkürzten Behandlungsdauer durch den Behandlungswechsel im Vergleichsarm zugunsten von Eplontersen nicht ausgeschlossen werden kann. Die Datenauswertung erfolgte in der *Safety*-Population und schloss sämtliche randomisierte Patient:innen, die mindestens eine Dosis einer Studienmedikation erhielten, ein. Die Berichterstattung des Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen. Insgesamt ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt Hospitalisierungen als hoch einzustufen.

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 4-60: Ergebnisse für Hospitalisierungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Eplontersen		Inotersen		Eplontersen vs. Inotersen		
	N	Ereignis n (%)	N	Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^c
Hospitalisierungen jeglicher Ursache	144	3 (2,1)	24	1 (4,2)	0,50 [0,05; 4,61] 0,5409	0,49 [0,05; 4,91] 0,5435	-2,1 [-10,4; 6,2] 0,6239
Hospitalisierungen kardiovaskulärer Ursache	144	1 (0,7)	24	0 (0,0)	0,52* [0,02; 12,34] 0,6838	0,51* [0,02; 12,94] 0,6846	0,7 [-0,7; 2,1] 0,3156
Datenauswertung zu Woche 37 *: Wenn ein Behandlungsarm null Ereignisse aufwies, erfolgte eine Nullzellenkorrektur. a: Das RR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde berechnet anhand eines log-binominalen Regressionsmodells. b: Das OR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde berechnet anhand eines logistischen Regressionsmodells. c: Die RD mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde berechnet anhand einer Kovarianzanalyse. KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko							

Für den Endpunkt Hospitalisierungen zeigte sich weder für Hospitalisierungen jeglicher Ursache noch für Hospitalisierungen kardiovaskulärer Ursache zu Woche 37 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-60).

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.

Meta-Analyse

Die Darstellung des Zusatznutzens erfolgt anhand der Studie NEURO-TTTransform, es wurde keine weitere RCT zu Eplontersen identifiziert. Somit ist keine Meta-Analyse möglich.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

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

4.3.1.3.1.2.7 Allgemeiner Gesundheitszustand 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 4-61: Operationalisierung der Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
NEURO-TTTransform	<u>Definition</u> Die VAS des Fragebogens EQ-5D ist ein quantitatives Maß, bei dem die Patient:innen ihren Gesundheitszustand anhand einer Skala von 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) selbst einschätzen. Der Gesamtwert kann einen Wert von 0-100 annehmen, wobei ein höherer Wert eine insgesamt niedrigere Beeinträchtigung des allgemeinen Gesundheitszustandes bedeutet. <u>Erhebungszeitpunkte</u> Die Erhebung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS erfolgt zu Baseline, zu Woche 37 und zu Woche 81. <u>Datenanalyse/-methodik</u> Die Datenanalyse erfolgt zu Woche 37 in Form von Responderanalysen und Veränderung zu Baseline für eine Verbesserung und eine Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes. <u>Binäre Auswertung</u> Die Auswertung der Responderanalysen erfolgt auf Basis der ITT-Population. Für die Analyse gelten Patient:innen, die die Responseschwelle von $\geq 15\%$ im Vergleich zu Baseline überschreiten, als Responder. Patient:innen mit fehlenden Werten werden als Non-Responder gewertet. Der Behandlungseffekt wird durch das RR, das OR und die RD mit Angabe des jeweiligen 95%-KI und des p-Werts dargestellt, wobei das RR mittels log-binominalem Regressionsmodell, das OR mittels logistischem Regressionsmodell und die RD mittels Kovarianzanalyse mit jeweils Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate berechnet werden. <u>Kontinuierliche Auswertung</u> Die Analyse der Veränderung im Vergleich zu Baseline erfolgt auf Basis der ITT-Population. Für die mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline wird eine ANCOVA mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate durchgeführt. Es erfolgt keine Imputation fehlender Werte. Innerhalb des Behandlungsarms werden der LS-Mean mit dem SE und zwischen den Behandlungsarmen die Mittelwertdifferenz, der SE, das zweiseitige 95%-KI und der p-Wert angegeben. Der Behandlungseffekt wird mittels Hedges'g und dem zugehörigen 95%-KI berechnet.
ANCOVA: Analysis of Covariance; EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SE: Standardfehler	

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

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

Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den allgemeinen Gesundheitszustand 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
NEURO-TTRansform	Hoch	Nein	Ja	Ja	Nein	Hoch
EQ-5D VAS: <i>EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale</i> ; ITT: <i>Intention-to-Treat</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS wurde nach klinischen Standards mit einem validierten Messinstrument erhoben. Bei der EQ-5D VAS handelt es sich um einen patientenberichteten Endpunkt, wodurch aufgrund des offenen Studiendesigns, bei dem die Patient:innen um die Behandlung wussten, eine erhöhtes Verzerrungspotential nicht ausgeschlossen werden kann. Der Erhebungszeitpunkt für die Datenanalyse erfolgte zu Woche 37, wodurch eine Verzerrung aufgrund der verkürzten Behandlungsdauer durch den Behandlungswechsel im Vergleichsarm zugunsten von Eplontersen nicht ausgeschlossen werden kann. Die Datenauswertung erfolgte nach dem ITT-Prinzip und schloss sämtliche randomisierten Patient:innen ein. Die Berichterstattung des Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine weiteren endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen. Insgesamt ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS als hoch einzustufen.

Tabelle 4-63: Rücklaufquoten für die EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Eplontersen n/N (%)	Inotersen n/N (%)
Baseline	139/144 (96,5)	22/24 (91,7)
Woche 37	135/144 (93,8)	20/24 (83,3)
EQ-5D VAS: <i>EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)		

Bezogen auf die ITT-Population war die Rücklaufquote in der Studie NEURO-TTTransform für die EQ-5D VAS mit mind. 83,3% in beiden Behandlungsarmen ausreichend hoch bzgl. der vom G-BA geforderten $\geq 70\%$ -Schwelle (Tabelle 4-63).

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.

Responderanalysen zum allgemeinen Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den allgemeinen Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Responderanalyse – Verbesserung von $\geq 15\%$ der Skalenspannweite gegenüber Baseline zu Woche 37

Endpunkt	Eplontersen		Inotersen		Eplontersen vs. Inotersen		
	N	Responder n (%) ^a	N	Responder n (%) ^a	RR [95%-KI] p-Wert ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^d
EQ-5D VAS	144	24 (16,7)	24	2 (8,3)	2,00* [0,51; 7,92] 0,3236	2,65 [0,53; 13,33] 0,2387	8,3* [-4,3; 21,0] 0,1957

Datenauswertung zu Woche 37

*: Wenn das Modell nicht konvergierte, wurde das Ergebnis unadjustiert dargestellt. Wenn ein Behandlungsarm null Ereignisse aufwies, erfolgte eine Nullzellenkorrektur.

a: Responder waren Patient:innen mit einer Veränderung gegenüber Baseline über der Skalenspannweite von $\geq 15\%$. Patient:innen mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder gewertet.

b: Das RR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde berechnet anhand eines log-binominalen Regressionsmodells, mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate.

c: Das OR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde berechnet anhand eines logistischen Regressionsmodells, mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate.

d: Die RD mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde berechnet anhand einer Kovarianzanalyse, mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate.

EQ-5D VAS: *EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale*; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio;

RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz;

RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den allgemeinen Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Responderanalyse – Verschlechterung von $\geq 15\%$ der Skalenspannweite gegenüber Baseline zu Woche 37

Endpunkt	Eplontersen		Inotersen		Eplontersen vs. Inotersen		
	N	Responder n (%) ^a	N	Responder n (%) ^a	RR [95%-KI] p-Wert ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^d
EQ-5D VAS	144	14 (9,7)	24	3 (12,5)	0,56 [0,17; 1,80] 0,3309	0,69 [0,17; 2,76] 0,5985	-1,3 [-24,7; 22,2] 0,9164

Datenauswertung zu Woche 37

*: Wenn das Modell nicht konvergierte, wurde das Ergebnis unadjustiert dargestellt. Wenn ein Behandlungsarm null Ereignisse aufwies, erfolgte eine Nullzellenkorrektur.

a: Responder waren Patient:innen mit einer Veränderung gegenüber Baseline über der Skalenspannweite von $\geq 15\%$. Patient:innen mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder gewertet.

b: Das RR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde berechnet anhand eines log-binominalen Regressionsmodells, mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate.

c: Das OR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde berechnet anhand eines logistischen Regressionsmodells, mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate.

d: Die RD mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde berechnet anhand einer Kovarianzanalyse, mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate.

EQ-5D VAS: *EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale*; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Die Responderanalysen zur Verschlechterung bzw. Verbesserung gegenüber dem Wert zu Baseline zeigten für den Endpunkt Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS zu Woche 37 keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-64 und Tabelle 4-65).

Mittlere Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS im Vergleich zu Baseline

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den allgemeinen Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 37

Eplontersen N=144			Inotersen N=24			Eplontersen vs. Inotersen	
Wert zu Baseline	Wert zum Zeitpunkt der Erhebung	Veränderung zu Baseline	Wert zu Baseline	Wert zum Zeitpunkt der Erhebung	Veränderung zu Baseline	LSM-Differenz ^a	Hedges'g
N	N	N	N	N	N	[95%-KI]	[95%-KI]
MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	p-Wert	
139 64,2 (18,6)	135 67,9 (16,4)	135 2,93 (13,50)	22 63,8 (16,7)	19 65,0 (15,8)	19 -0,16 (13,48)	2,82 [-2,64; 8,28] 0,3090	0,20 [-0,28; 0,69]
Datenauswertung zu Woche 37 a: Berechnung mittels ANCOVA mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate. ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> ; EQ-5D VAS: <i>EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale</i> ; KI: Konfidenzintervall; LSM: <i>Least Squares Mean</i> ; MW: Mittelwert; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); SD: Standardabweichung							

Die mittlere Veränderung gegenüber dem Wert zu Baseline zeigte für den Endpunkt Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS zu Woche 37 keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-66).

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.

Meta-Analyse

Die Darstellung des Zusatznutzens erfolgt anhand der Studie NEURO-TTTransform, es wurde keine weitere RCT zu Eplontersen identifiziert. Somit ist keine Meta-Analyse möglich.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

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

4.3.1.3.1.2.8 Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen anhand des PGI-C

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

Tabelle 4-67: Operationalisierung der Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand des PGI-C

Studie	Operationalisierung
NEURO-TTTransform	<u>Definition</u> Der PGI-C besteht aus einer Frage bei der die Patient:innen die allgemeine Veränderung ihres Gesundheitszustandes seit Behandlungsbeginn in einer 5-stufigen Skala von 1 „viel besser“ bis 5 „viel schlechter“ beurteilen. Der Gesamtwert kann daher einen Wert von 0-5 annehmen, wobei ein niedrigerer Wert eine Verbesserung des Gesundheitszustands bedeutet. <u>Erhebungszeitpunkte</u> Die Erhebung der Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand des PGI-C erfolgt verblindet durch ein unabhängiges, qualifiziertes Prüfpersonal zu Baseline, Woche 37 und 81. <u>Datenanalyse/-methodik</u> Die Datenanalyse des PGI-C erfolgt zu Woche 37 in Form von Responderanalysen. Die Responderanalysen erfolgen für die Verbesserung und die Verschlechterung. <u>Binäre Auswertung</u> Die Auswertung der Responderanalysen erfolgt auf Basis der ITT-Population. Für die Analyse des PGI-C werden Patient:innen mit einer Veränderung von „viel besser/schlechter“ oder „ein wenig besser/schlechter“ als Responder gewertet. Patient:innen mit fehlenden Werten werden als Non-Responder gewertet. Der Behandlungseffekt wird durch das RR, das OR und die RD mit Angabe des jeweiligen 95%-KI und des p-Werts dargestellt, wobei das RR mittels log-binominalem Regressionsmodell, das OR mittels logistischem Regressionsmodell und die RD mittels Kovarianzanalyse mit jeweils Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate berechnet werden. Für den Endpunkt PGI-C erfolgt in der Responderanalyse die Berechnung nur mit den Faktoren Behandlung und Krankheitsstadium. <u>Kontinuierliche Auswertung</u> Die Analyse der Veränderung im Vergleich zu Baseline erfolgt auf Basis der ITT-Population. Für die mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline wird eine ANCOVA mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate durchgeführt. Es erfolgt keine Imputation fehlender Werte. Innerhalb des Behandlungsarms werden der LS-Mean mit dem SE und zwischen den Behandlungsarmen die Mittelwertdifferenz, der SE, das zweiseitige 95%-KI und der p-Wert angegeben. Der Behandlungseffekt wird mittels Hedges' g und dem zugehörigen 95%-KI berechnet.
ANCOVA: Analysis of Covariance; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PGI-C: Patient Global Impression of Change; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SE: Standardfehler	

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 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den allgemeinen Gesundheitszustand gemessen anhand des PGI-C 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
NEURO-TTRansform	Hoch	Nein	Ja	Ja	Nein	Hoch
ITT: <i>Intention-to-Treat</i> ; PGI-C: <i>Patient Global Impression of Change</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen anhand des PGI-C wurde nach klinischen Standards mit einem validierten Messinstrument erhoben. Bei dem PGI-C handelt es sich um einen patientenberichteten Endpunkt, wodurch aufgrund des offenen Studiendesigns, bei dem die Patient:innen um die Behandlung wussten, ein erhöhtes Verzerrungspotential nicht ausgeschlossen werden kann. Der Erhebungszeitpunkt für die Datenanalyse erfolgte zu Woche 37, wodurch eine Verzerrung aufgrund der verkürzten Behandlungsdauer durch den Behandlungswechsel im Vergleichsarm zugunsten von Eplontersen nicht ausgeschlossen werden kann. Die Datenauswertung erfolgte nach dem ITT-Prinzip und schloss sämtliche randomisierte Patient:innen ein. Die Berichterstattung des Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine weiteren endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen. Insgesamt ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen anhand des PGI-C als hoch einzustufen.

Tabelle 4-69: Rücklaufquoten für den PGI-C aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Eplontersen n/N (%)	Inotersen n/N (%)
PGI-C		
Woche 37	136/144 (94,4)	21/24 (87,5)
PGI-C: <i>Patient Global Impression of Change</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)		

Bezogen auf die ITT-Population war die Rücklaufquote in der Studie NEURO-TTRansform für den PGI-C mit 87,5% in beiden Behandlungsarmen ausreichend hoch bzgl. der vom G-BA geforderten $\geq 70\%$ -Schwelle (Tabelle 4-69).

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.

Responderanalysen zum allgemeinen Gesundheitszustand gemessen anhand des PGI-C

Tabelle 4-70: Ergebnisse für den allgemeinen Gesundheitszustand gemessen anhand des PGI-C aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Responderanalyse – Verbesserung gegenüber Baseline zu Woche 37

Endpunkt	Eplontersen		Inotersen		Eplontersen vs. Inotersen		
	N	Responder n (%) ^a	N	Responder n (%) ^a	RR [95%-KI] p-Wert ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^d
PGI-C	144	70 (48,6)	24	7 (29,2)	1,67 [0,87; 3,18] 0,1210	2,30 [0,90; 5,87] 0,0825	19,4* [-0,5; 39,4] 0,0559

Datenauswertung zu Woche 37

*: Wenn das Modell nicht konvergierte, wurde das Ergebnis unadjustiert dargestellt. Wenn ein Behandlungsarm null Ereignisse aufwies, erfolgte eine Nullzellenkorrektur.

a: Responder waren Patient:innen mit einer Angabe von „viel besser“ oder „ein wenig besser“ gegenüber Baseline. Patient:innen mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder gewertet.

b: Das RR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde berechnet anhand eines log-binominalen Regressionsmodells, mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate.

c: Das OR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde berechnet anhand eines logistischen Regressionsmodells, mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate.

d: Die RD mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde berechnet anhand einer Kovarianzanalyse, mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate.

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PGI-C: *Patient Global Impression of Change*; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den allgemeinen Gesundheitszustand gemessen anhand des PGI-C aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Responderanalyse – Verschlechterung gegenüber Baseline zu Woche 37

Endpunkt	Eplontersen		Inotersen		Eplontersen vs. Inotersen		
	N	Responder n (%) ^a	N	Responder n (%) ^a	RR [95%-KI] p-Wert ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^d
PGI-C	144	28 (19,4)	24	5 (20,8)	0,93 [0,40; 2,18] 0,8733	0,92 [0,32; 2,67] 0,8740	-1,4 [-18,9; 16,1] 1,1237

Datenauswertung zu Woche 37

*: Wenn das Modell nicht konvergierte, wurde das Ergebnis unadjustiert dargestellt. Wenn ein Behandlungsarm null Ereignisse aufwies, erfolgte eine Nullzellenkorrektur.

a: Responder waren Patient:innen mit einer Angabe von „viel besser“ oder „ein wenig besser“ gegenüber Baseline. Patient:innen mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder gewertet.

b: Das RR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde berechnet anhand eines log-binominalen Regressionsmodells, mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate.

c: Das OR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde berechnet anhand eines logistischen Regressionsmodells, mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate.

d: Die RD mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde berechnet anhand einer Kovarianzanalyse, mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate.

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PGI-C: *Patient Global Impression of Change*; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Die Responderanalysen zur Verschlechterung bzw. Verbesserung gegenüber dem Wert zu Baseline zeigten für den Endpunkt Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen anhand des PGI-C zu Woche 37 keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-70 und Tabelle 4-71).

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.

Meta-Analyse

Die Darstellung des Zusatznutzens erfolgt anhand der Studie NEURO-TTTransform, es wurde keine weitere RCT zu Eplontersen identifiziert. Somit ist keine Meta-Analyse möglich.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

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

4.3.1.3.1.2.9 Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen anhand des PGI-S

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

Tabelle 4-72: Operationalisierung der Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand des PGI-S

Studie	Operationalisierung
NEURO-TTRansform	<u>Definition</u> Der PGI-S besteht aus einer Frage bei der die Patient:innen den Schweregrad ihrer Erkrankung in einer 5-stufigen Skala von 0 „nicht vorhanden“ bis 5 „sehr schwer“ beurteilen. Der Gesamtwert kann daher einen Wert von 1-5 annehmen. <u>Erhebungszeitpunkte</u> Die Erhebung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand des PGI-S erfolgt verblindet durch ein unabhängiges, qualifiziertes Prüfpersonal zu Baseline, Woche 37 und 81. <u>Datenanalyse/-methodik</u> Die Datenanalyse des PGI-S erfolgt in Form von Responderanalysen und der Veränderung gegenüber Baseline. Die Responderanalysen erfolgen für die Verbesserung und die Verschlechterung. <u>Binäre Auswertung</u> Die Auswertung der Responderanalysen erfolgt auf Basis der ITT-Population. Für die Analyse des PGI-S werden Patient:innen, die die Responseschwelle von 1 Punkt im Vergleich zu Baseline überschreiten, als Responder gewertet. Patient:innen mit fehlenden Werten werden als Non-Responder gewertet. Der Behandlungseffekt wird durch das RR, das OR und die RD mit Angabe des jeweiligen 95%-KI und des p-Werts dargestellt, wobei das RR mittels log-binominalem Regressionsmodell, das OR mittels logistischem Regressionsmodell und die RD mittels Kovarianzanalyse mit jeweils Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate berechnet werden. <u>Kontinuierliche Auswertung</u> Die Analyse der Veränderung im Vergleich zu Baseline erfolgt auf Basis der ITT-Population. Für die mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline wird eine ANCOVA mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate durchgeführt. Es erfolgt keine Imputation fehlender Werte. Innerhalb des Behandlungsarms werden der LS-Mean mit dem SE und zwischen den Behandlungsarmen die Mittelwertdifferenz, der SE, das zweiseitige 95%-KI und der p-Wert angegeben. Der Behandlungseffekt wird mittels Hedges' g und dem zugehörigen 95%-KI berechnet.
ANCOVA: Analysis of Covariance; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SE: Standardfehler	

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 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den allgemeinen Gesundheitszustand gemessen anhand des PGI-S 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
NEURO-TTRansform	Hoch	Nein	Ja	Ja	Nein	Hoch
ITT: Intention-to-Treat; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen anhand des PGI-S wurde nach klinischen Standards mit einem validierten Messinstrument erhoben. Bei dem PGI-S handelt es sich um einen patientenberichteten Endpunkt, wodurch aufgrund des offenen Studiendesigns, bei dem die Patient:innen um die Behandlung wussten, eine erhöhtes Verzerrungspotential nicht ausgeschlossen werden kann. Der Erhebungszeitpunkt für die Datenanalyse erfolgte zu Woche 37, wodurch eine Verzerrung aufgrund der verkürzten Behandlungsdauer durch den Behandlungswechsel im Vergleichsarm zugunsten von Eplontersen nicht ausgeschlossen werden kann. Die Datenauswertung erfolgte nach dem ITT-Prinzip und schloss sämtliche randomisierte Patient:innen ein. Die Berichterstattung des Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine weiteren endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen. Insgesamt ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen anhand des PGI-S als hoch einzustufen.

Tabelle 4-74: Rücklaufquoten für den PGI-S aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Eplontersen n/N (%)	Inotersen n/N (%)
PGI-S		
Baseline	133/144 (92,4)	22/24 (91,7)
Woche 37	130/144 (90,3)	21/24 (87,5)
PGI-S: <i>Patient Global Impression of Severity</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)		

Bezogen auf die ITT-Population war die Rücklaufquote in der Studie NEURO-TTTransform für den PGI-S mit mind. 87,5% in beiden Behandlungsarmen ausreichend hoch bzgl. der vom G-BA geforderten $\geq 70\%$ -Schwelle (Tabelle 4-74).

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.

Responderanalysen zum allgemeinen Gesundheitszustand gemessen anhand des PGI-S

Tabelle 4-75: Ergebnisse für den allgemeinen Gesundheitszustand gemessen anhand des PGI-S aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Responderanalyse – Verbesserung von ≥ 1 Punkt gegenüber Baseline zu Woche 37

Endpunkt	Eplontersen		Inotersen		Eplontersen vs. Inotersen		
	N	Responder n (%) ^a	N	Responder n (%) ^a	RR [95%-KI] p-Wert ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^d
PGI-S	144	45 (31,3)	24	2 (8,3)	1,89 [0,78; 4,59] 0,1613	3,48 [0,75; 16,22] 0,1121	22,9* [9,5; 36,3] 0,0008

Datenauswertung zu Woche 37

*: Wenn das Modell nicht konvergierte, wurde das Ergebnis unadjustiert dargestellt. Wenn ein Behandlungsarm null Ereignisse aufwies, erfolgte eine Nullzellenkorrektur.

a: Responder waren Patient:innen mit einer Veränderung gegenüber Baseline über der Responseschwelle von ≥ 1 Punkt. Patient:innen mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder gewertet.

b: Das RR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde berechnet anhand eines log-binominalen Regressionsmodells, mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate.

c: Das OR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde berechnet anhand eines logistischen Regressionsmodells, mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate.

d: Die RD mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde berechnet anhand einer Kovarianzanalyse, mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate.

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PGI-S: *Patient Global Impression of Severity*; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-76: Ergebnisse für den allgemeinen Gesundheitszustand gemessen anhand des PGI-S aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Responderanalyse – Verschlechterung von ≥ 1 Punkt gegenüber Baseline zu Woche 37

Endpunkt	Eplontersen		Inotersen			Eplontersen vs. Inotersen	
	N	Responder n (%) ^a	N	Responder n (%) ^a	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^d
PGI-S	144	15 (10,4)	24	2 (8,3)	1,25* [0,30; 5,12] 0,7565	3,23 [0,56; 18,59] 0,1890	2,1* [-10,0; 14,2] 0,7364
Datenauswertung zu Woche 37 *: Wenn das Modell nicht konvergierte, wurde das Ergebnis unadjustiert dargestellt. Wenn ein Behandlungsarm null Ereignisse aufwies, erfolgte eine Nullzellenkorrektur. a: Responder waren Patient:innen mit einer Veränderung gegenüber Baseline über der Responseschwelle von ≥ 1 Punkt. Patient:innen mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder gewertet. b: Das RR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde berechnet anhand eines log-binominalen Regressionsmodells, mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate. c: Das OR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde berechnet anhand eines logistischen Regressionsmodells, mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate. d: Die RD mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde berechnet anhand einer Kovarianzanalyse, mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate. KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PGI-S: <i>Patient Global Impression of Severity</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko							

Die Responderanalysen zur Verschlechterung bzw. Verbesserung gegenüber dem Wert zu Baseline zeigten für den Endpunkt Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen anhand des PGI-S zu Woche 37 keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für das RR (Tabelle 4-75 und Tabelle 4-76).

Mittlere Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand des PGI-S im Vergleich zu Baseline

Tabelle 4-77: Ergebnisse für den allgemeinen Gesundheitszustand gemessen anhand des PGI-S aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 37

Eplontersen N=144			Inotersen N=24			Eplontersen vs. Inotersen	
Wert zu Baseline	Wert zum Zeitpunkt der Erhebung	Veränderung zu Baseline	Wert zu Baseline	Wert zum Zeitpunkt der Erhebung	Veränderung zu Baseline	LSM-Differenz ^a	Hedges'g
N	N	N	N	N	N	[95%-KI]	[95%-KI]
MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	p-Wert	
133 1,9 (0,9)	136 1,5 (0,8)	130 -0,32 (0,86)	24 1,4 (0,7)	21 1,4 (0,7)	19 0,00 (0,47)	-0,05 [-0,41; 0,30] 0,7781	-0,06 [-0,54; 0,43]
Datenauswertung zu Woche 37 a: Berechnung mittels ANCOVA mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate. ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> ; KI: Konfidenzintervall; LSM: <i>Least Squares Mean</i> ; MW: Mittelwert; PGI-S: <i>Patient Global Impression of Severity</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); SD: Standardabweichung							

Die mittlere Veränderung gegenüber dem Wert zu Baseline zeigte für den Endpunkt Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen anhand des PGI-S zu Woche 37 keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-77).

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.

Meta-Analyse

Die Darstellung des Zusatznutzens erfolgt anhand der Studie NEURO-TTTransform, es wurde keine weitere RCT zu Eplontersen identifiziert. Somit ist keine Meta-Analyse möglich.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

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

4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT**4.3.1.3.1.3.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk QoL-DN – RCT**

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

Tabelle 4-78: Operationalisierung der Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk QoL-DN

Studie	Operationalisierung
NEURO-TTRansform	<u>Definition</u> Der Norfolk QoL-DN ist ein patientenberichteter Fragebogen, welcher aus 35 Fragen besteht. Er setzt sich zusammen aus den Domänen Physische Funktion/Große Nervenfaserver-Neuropathie (<i>Physical Functioning/Large Fiber Neuropathy</i>), Alltagsaktivitäten (<i>Activities of Daily Living</i>), Symptome (<i>Symptoms</i>), kleine Nervenfaserver-Neuropathie (<i>Small Fiber Neuropathy</i>) und autonome Neuropathie (<i>Autonomic Neuropathy</i>). Der Gesamtwert kann einen Wert von jeweils -4-136 annehmen, wobei ein höherer Wert eine Verschlechterung der Lebensqualität bedeutet. <u>Erhebungszeitpunkte</u> Die Erhebung der Lebensqualität erfolgt mit dem standardisierten, klinisch erhobenen Messinstrument Norfolk QoL-DN zu Baseline, Woche 35, 66 und 85. <u>Datenanalyse/-methodik</u> Die Datenanalyse erfolgt zu Woche 35 in Form von Responderanalysen und Veränderung zu Baseline für eine Verbesserung und eine Verschlechterung der Lebensqualität. Es werden jeweils der Gesamtwert sowie die einzelnen Domänen ausgewertet. <u>Binäre Auswertung</u> Die Auswertung der Responderanalysen erfolgt auf Basis der ITT-Population. Für die Analyse gelten Patient:innen, die die Responseschwelle von $\geq 15\%$ im Vergleich zu Baseline überschreiten, als Responder. Patient:innen mit fehlenden Werten werden als Non-Responder gewertet. Der Behandlungseffekt wird durch das RR, das OR und die RD mit Angabe des jeweiligen 95%-KI und des p-Werts dargestellt, wobei das RR mittels log-binominaler Regressionsmodell, das OR mittels logistischem Regressionsmodell und die RD mittels Kovarianzanalyse mit jeweils Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate berechnet werden. <u>Kontinuierliche Auswertung</u> Die Analyse der Veränderung im Vergleich zu Baseline erfolgt auf Basis der ITT-Population. Für die mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline wird eine ANCOVA mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate durchgeführt. Es erfolgt keine Imputation fehlender Werte. Innerhalb des Behandlungsarms werden der LS-Mean mit dem SE und zwischen den Behandlungsarmen die Mittelwertdifferenz, der SE, das zweiseitige 95%-KI und der p-Wert angegeben. Der Behandlungseffekt wird mittels Hedges'g und dem zugehörigen 95%-KI berechnet.
ANCOVA: Analysis of Covariance; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; Norfolk QoL-DN: Norfolk Quality of Life - Diabetic Neuropathy; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SE: Standardfehler	

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 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk QoL-DN 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
NEURO-TTRansform	Hoch	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch
ITT: <i>Intention-to-Treat</i> ; Norfolk QoL-DN: <i>Norfolk Quality of Life - Diabetic Neuropathy</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk QoL-DN wurde nach klinischen Standards mit einem validierten Messinstrument erhoben. Bei dem Norfolk QoL-DN handelt es sich um einen patientenberichteten Endpunkt, wodurch aufgrund des offenen Studiendesigns, bei dem die Patient:innen um die Behandlung wussten, eine erhöhtes Verzerrungspotential nicht ausgeschlossen werden kann. Da der Erhebungszeitpunkt für die Datenanalyse zu Woche 35 erfolgte, ist eine Verzerrung aufgrund der verkürzten Behandlungsdauer durch den Behandlungswechsel im Vergleichsarm nicht gegeben. Die Datenauswertung erfolgte nach dem ITT-Prinzip und schloss sämtliche randomisierte Patient:innen ein. Die Berichterstattung des Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig. Das Sponsorteam war bis zur Interimsanalyse zu Woche 35 verblindet. Es liegen keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen. Insgesamt ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt Norfolk QoL-DN als hoch einzustufen.

Tabelle 4-80: Rücklaufquoten für den Norfolk QoL-DN aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Eplontersen n/N (%)	Inotersen n/N (%)
Baseline	137/144 (95,1)	24/24 (100,0)
Woche 35	130/144 (90,3)	20/24 (83,3)
Norfolk QoL-DN: <i>Norfolk Quality of Life - Diabetic Neuropathy</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>);		

Bezogen auf die ITT-Population war die Rücklaufquote in der Studie NEURO-TTRansform für den Norfolk QoL-DN mit mind. 83,3% in beiden Behandlungsarmen ausreichend hoch bzgl. der vom G-BA geforderten $\geq 70\%$ -Schwelle (Tabelle 4-80).

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.

Responderanalysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk QoL-DN

Tabelle 4-81: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk QoL-DN aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Responderanalyse – Verbesserung von $\geq 15\%$ der Skalenspannweite gegenüber Baseline zu Woche 35

Endpunkt	Eplontersen		Inotersen		Eplontersen vs. Inotersen		
	N	Responder n (%) ^a	N	Responder n (%) ^a	RR [95%-KI] p-Wert ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^d
Norfolk QoL-DN - Gesamt	144	16 (11,1)	24	2 (8,3)	1,33* [0,33; 5,43] 0,6882	1,17 [0,24; 5,70] 0,8431	1,6 [-18,7; 21,9] 0,8789
Norfolk QoL-DN - Physische Funktion/Große Nervenfaserver-Neuropathie	144	29 (20,1)	24	4 (16,7)	1,08 [0,43; 2,75] 0,8668	1,15 [0,35; 3,80] 0,8127	2,9 [-16,1; 22,0] 0,7631
Norfolk QoL-DN - Alltagsaktivitäten	144	18 (12,5)	24	0 (0,0)	6,38* [0,40; 102,50] 0,1909	7,17* [0,42; 122,91] 0,1744	8,1 [-29,3; 45,4] 0,6714
Norfolk QoL-DN - Symptome	144	34 (23,6)	24	3 (12,5)	1,89* [0,63; 5,67] 0,2565	1,94 [0,47; 7,90] 0,3577	11,1* [-3,8; 26,1] 0,1449
Norfolk QoL-DN - Kleine Nervenfaserver-Neuropathie	144	18 (12,5)	24	3 (12,5)	1,00* [0,32; 3,14] 1,0000	0,94 [0,24; 3,72] 0,9255	-0,1 [-17,3; 17,1] 0,9891
Norfolk QoL-DN - Autonome Neuropathie	144	28 (19,4)	24	3 (12,5)	1,56* [0,51; 4,72] 0,4351	1,55 [0,39; 6,16] 0,5358	3,5 [-18,6; 25,5] 0,7588

Datenauswertung zu Woche 35

*: Wenn das Modell nicht konvergierte, wurde das Ergebnis unadjustiert dargestellt. Wenn ein Behandlungsarm null Ereignisse aufwies, erfolgte eine Nullzellenkorrektur.

a: Responder waren Patient:innen mit einer Veränderung gegenüber Baseline über der Skalenspannweite von $\geq 15\%$. Patient:innen mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder gewertet.

b: Das RR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde berechnet anhand eines log-binominalen Regressionsmodells, mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate.

c: Das OR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde berechnet anhand eines logistischen Regressionsmodells, mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate.

d: Die RD mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde berechnet anhand einer Kovarianzanalyse, mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate.
 KI: Konfidenzintervall; Norfolk QoL-DN: *Norfolk Quality of Life - Diabetic Neuropathy*; OR: Odds Ratio;
 RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR:
 Relatives Risiko

Tabelle 4-82: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk QoL-DN aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Responderanalyse – Verschlechterung von $\geq 15\%$ der Skalenspannweite gegenüber Baseline zu Woche 35

Endpunkt	Eplontersen		Inotersen		Eplontersen vs. Inotersen		
	N	Responder n (%) ^a	N	Responder n (%) ^a	RR [95%-KI] p-Wert ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^d
Norfolk QoL-DN - Gesamt	144	6 (4,2)	24	0 (0,0)	2,24* [0,13; 38,55] 0,5782	2,30* [0,13; 42,14] 0,5747	5,7 [-34,3; 45,6] 0,7811
Norfolk QoL-DN - Physische Funktion/Große Nervenfaserver-Neuropathie	144	15 (10,4)	24	3 (12,5)	0,96 [0,31; 3,00] 0,9451	0,92 [0,24; 3,56] 0,9011	0,4 [-17,8; 18,6] 0,9625
Norfolk QoL-DN - Alltagsaktivitäten	144	18 (12,5)	24	4 (16,7)	0,74 [0,27; 2,03] 0,5642	0,73 [0,22; 2,43] 0,6087	-2,0 [-17,9; 13,9] 0,8037
Norfolk QoL-DN - Symptome	144	9 (6,3)	24	2 (8,3)	0,76 [0,18; 3,20] 0,7031	0,75 [0,15; 3,81] 0,7267	-1,2 [-20,6; 18,3] 0,9054
Norfolk QoL-DN - Kleine Nervenfaserver-Neuropathie	144	23 (16,0)	24	1 (4,2)	4,10 [0,58; 28,87] 0,1562	4,69 [0,60; 36,87] 0,1417	10,9 [-4,0; 25,9] 0,1520
Norfolk QoL-DN - Autonome Neuropathie	144	21 (14,6)	24	6 (25,0)	0,60 [0,27; 1,31] 0,1986	0,51 [0,18; 1,45] 0,2068	-10,4* [-28,6; 7,8] 0,2646
Datenauswertung zu Woche 35 *: Wenn das Modell nicht konvergierte, wurde das Ergebnis unadjustiert dargestellt. Wenn ein Behandlungsarm null Ereignisse aufwies, erfolgte eine Nullzellenkorrektur.							

a: Responder waren Patient:innen mit einer Veränderung gegenüber Baseline über der Skalenspannweite von $\geq 15\%$. Patient:innen mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder gewertet.

B: Das RR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde berechnet anhand eines log-binominalen Regressionsmodells, mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate.

C: Das OR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde berechnet anhand eines logistischen Regressionsmodells, mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate.

D: Die RD mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde berechnet anhand einer Kovarianzanalyse, mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate.

KI: Konfidenzintervall; Norfolk QoL-DN: *Norfolk Quality of Life - Diabetic Neuropathy*; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Die Responderanalysen zur Verschlechterung bzw. Verbesserung gegenüber dem Wert zu Baseline zeigten für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk QoL-DN zu Woche 35 keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-81 und Tabelle 4-82).

Mittlere Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk QoL-DN im Vergleich zu Baseline

Tabelle 4-83: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk QoL-DN aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 35

Eplontersen N=144			Inotersen N=24			Eplontersen vs. Inotersen	
Wert zu Baseline	Wert zum Zeitpunkt der Erhebung	Veränderung zu Baseline	Wert zu Baseline	Wert zum Zeitpunkt der Erhebung	Veränderung zu Baseline	LSM-Differenz ^a	Hedges'g
N	N	N	N	N	N	[95%-KI]	[95%-KI]
MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	p-Wert	
Norfolk QoL-DN - Gesamt							
137 44,1 (26,6)	130 38,9 (26,7)	130 -4,79 (16,51)	24 40,1 (21,5)	20 34,3 (22,0)	20 -2,97 (12,09)	0,05 [-7,18; 7,29] 0,9881	0,00 [-0,47; 0,48]
Norfolk QoL-DN - Physische Funktion/Große Nervenfasern-Neuropathie							
143 21,7 (14,7)	138 18,7 (15,1)	138 -2,40 (10,13)	24 20,5 (12,9)	20 17,3 (13,0)	20 -2,05 (8,81)	0,52 [-3,87; 4,91] 0,8156	0,04 [-0,43; 0,52]
Norfolk QoL-DN – Alltagsaktivitäten							
143 4,7 (5,4)	138 4,5 (5,5)	138 -0,02 (2,71)	24 3,9 (4,6)	20 4,1 (6,0)	20 0,60 (2,19)	-0,43 [-1,67; 0,81] 0,4957	-0,13 [-0,60; 0,35]
Norfolk QoL-DN – Symptome							
137 10,5 (6,0)	130 8,4 (5,6)	130 -2,11 (4,42)	24 9,2 (4,9)	20 7,1 (4,2)	20 -1,32 (3,57)	-0,06 [-1,92; 1,80] 0,9479	-0,01 [-0,49; 0,46]

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

Eplontersen N=144			Inotersen N=24			Eplontersen vs. Inotersen	
Wert zu Baseline	Wert zum Zeitpunkt der Erhebung	Veränderung zu Baseline	Wert zu Baseline	Wert zum Zeitpunkt der Erhebung	Veränderung zu Baseline	LSM-Differenz ^a	Hedges'g
N	N	N	N	N	N	[95%-KI]	[95%-KI]
MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	p-Wert	
Norfolk QoL-DN - Kleine Nervenfasern-Neuropathie							
143 4,6 (4,1)	139 4,6 (4,0)	138 0,05 (2,65)	24 4,5 (3,7)	20 3,6 (3,2)	20 -0,40 (2,11)	0,61 [-0,55; 1,76] 0,3002	0,20 [-0,27; 0,68]
Norfolk QoL-DN - Autonome Neuropathie							
143 2,2 (2,8)	138 1,9 (2,5)	138 -0,19 (2,30)	24 2,0 (2,0)	20 2,2 (2,4)	20 0,20 (2,26)	-0,35 [-1,30; 0,61] 0,4760	-0,14 [-0,61; 0,33]
Datenauswertung zu Woche 35 a: Berechnung mittels ANCOVA mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate. ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> ; KI: Konfidenzintervall; LSM: <i>Least Squares Mean</i> ; MW: Mittelwert; Norfolk QoL-DN: <i>Norfolk Quality of Life - Diabetic Neuropathy</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); SD: Standardabweichung							

Die mittlere Veränderung gegenüber dem Wert zu Baseline zeigte für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk QoL-DN zu Woche 35 keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-83).

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.

Meta-Analyse

Die Darstellung des Zusatznutzens erfolgt anhand der Studie NEURO-TTTransform, es wurde keine weitere RCT zu Eplontersen identifiziert. Somit ist keine Meta-Analyse möglich.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

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

4.3.1.3.1.3.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des SF-36 – RCT

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

Tabelle 4-84: Operationalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-36

Studie	Operationalisierung
NEURO-TTTransform	<u>Definition</u> Der SF-36 ist ein patientenberichteter Fragebogen, welcher aus insgesamt 36 Komponenten besteht. Diese Komponenten setzen sich aus acht Domänen (Körperliche Funktionsfähigkeit, Körperliche Rollenfunktion, Körperliche Schmerzen, Allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, Soziale Funktionsfähigkeit, Emotionale Rollenfunktion und Psychisches Wohlbefinden) zusammen und werden in eine körperliche (<i>Physical Component Summary</i>, PCS) und eine psychische (<i>Mental Component Summary</i>, MCS) Summenskala zusammengefasst. Der Gesamtwert kann jeweils einen Wert von 0-100 annehmen, wobei ein höherer Wert eine bessere Lebensqualität bedeutet. <u>Erhebungszeitpunkte</u> Die Erhebung der Veränderung der Lebensqualität erfolgt mit dem standardisierten, klinisch erhobenen Messinstrument SF-36 zu Baseline, zu Woche 35, 66 und 85. <u>Datenanalyse/-methodik</u> Die Datenanalyse erfolgt zu Woche 35 in Form von Responderanalysen und Veränderung zu Baseline für eine Verbesserung und eine Verschlechterung der Lebensqualität. Es wird jeweils der Gesamtwert sowie die einzelnen Domänen ausgewertet. <u>Binäre Auswertung</u> Die Auswertung der Responderanalysen erfolgt auf Basis der ITT-Population. Für die Analyse gelten Patient:innen, die die Responseschwelle von ≥ 10 Punkte im Vergleich zu Baseline überschreiten, als Responder. Patient:innen mit fehlenden Werten werden als Non-Responder gewertet. Der Behandlungseffekt wird durch das RR, das OR und die RD mit Angabe des jeweiligen 95%-KI und des p-Werts dargestellt, wobei das RR mittels log-binominalem Regressionsmodell, das OR mittels logistischem Regressionsmodell und die RD mittels Kovarianzanalyse mit jeweils Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate berechnet werden. <u>Kontinuierliche Auswertung</u> Die Analyse der Veränderung im Vergleich zu Baseline erfolgt auf Basis der ITT-Population. Für die mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline wird eine ANCOVA mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate durchgeführt. Es erfolgt keine Imputation fehlender Werte. Innerhalb des Behandlungsarms werden der LS-Mean mit dem SE und zwischen den Behandlungsarmen die Mittelwertdifferenz, der SE, das zweiseitige 95%-KI und der p-Wert angegeben. Der Behandlungseffekt wird mittels Hedges'g und dem zugehörigen 95%-KI berechnet.
ANCOVA: Analysis of Covariance; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SE: Standardfehler; SF-36: Short Form-36	

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 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des SF-36 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NEURO-TTRansform	Hoch	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch
ITT: <i>Intention-to-Treat</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); SF-36: <i>Short Form-36</i>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des SF-36 wurde nach klinischen Standards mit einem validierten Messinstrument erhoben. Bei dem SF-36 handelt es sich um einen patientenberichteten Endpunkt, wodurch aufgrund des offenen Studiendesigns, bei dem die Patient:innen um die Behandlung wussten, eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden kann. Da der Erhebungszeitpunkt für die Datenanalyse zu Woche 35 erfolgte, ist eine Verzerrung aufgrund der verkürzten Behandlungsdauer durch den Behandlungswechsel im Vergleichsarm nicht gegeben. Die Datenauswertung erfolgte nach dem ITT-Prinzip und schloss sämtliche randomisierte Patient:innen ein. Die Berichterstattung des Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen. Insgesamt ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des SF-36 als hoch einzustufen.

Tabelle 4-86: Rücklaufquoten für den SF-36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Eplontersen n/N (%)	Inotersen n/N (%)
Baseline	144/144 (100,0)	24/24 (100,0)
Woche 35	140/144 (97,2)	21/24 (87,5)
SF-36: <i>Short Form-36</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)		

Bezogen auf die ITT-Population war die Rücklaufquote in der Studie NEURO-TTRansform für den SF-36 mit mind. 87,5% in beiden Behandlungsarmen ausreichend hoch bzgl. der vom G-BA geforderten $\geq 70\%$ -Schwelle (Tabelle 4-86).

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.

Responderanalysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-36

Tabelle 4-87: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des SF-36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Responderanalyse – Verbesserung von ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline zu Woche 35

Endpunkt	Eplontersen		Inotersen		Eplontersen vs. Inotersen		
	N	Responder n (%) ^a	N	Responder n (%) ^a	RR [95%-KI] p-Wert ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^d
SF-36 - PCS	144	7 (4,9)	24	2 (8,3)	0,58* [0,13; 2,64] 0,4844	0,56 [0,10; 3,01] 0,4981	-3,2 [-27,7; 21,3] 0,7984
SF-36 - MCS	144	19 (13,2)	24	1 (4,2)	3,17* [0,44; 22,57] 0,2500	5,29 [0,60; 46,38] 0,1328	7,7 [-22,9; 38,3] 0,6214

Datenauswertung zu Woche 35

*: Wenn das Modell nicht konvergierte, wurde das Ergebnis unadjustiert dargestellt. Wenn ein Behandlungsarm null Ereignisse aufwies, erfolgte eine Nullzellenkorrektur.

a: Responder waren Patient:innen mit einer Veränderung gegenüber Baseline über der Skalenspannweite von ≥ 10 Punkte. Patient:innen mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder gewertet.

b: Das RR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde berechnet anhand eines log-binominalen Regressionsmodells, mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate.

c: Das OR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde berechnet anhand eines logistischen Regressionsmodells, mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate.

d: Die RD mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde berechnet anhand einer Kovarianzanalyse, mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate.

KI: Konfidenzintervall; MCS: *Mental Component Summary*; OR: Odds Ratio; PCS: *Physical Component Summary*; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SF-36: *Short Form-36*

Tabelle 4-88: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des SF-36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Responderanalyse – Verschlechterung von ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline zu Woche 35

Endpunkt	Eplontersen		Inotersen		Eplontersen vs. Inotersen		
	N	Responder n (%) ^a	N	Responder n (%) ^a	RR [95%-KI] p-Wert ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^d
SF-36 - PCS	144	4 (2,8)	24	2 (8,3)	0,33* [0,06; 1,72] 0,1896	0,37 [0,06; 2,29] 0,2865	-3,5 [-25,5; 18,5] 0,7569
SF-36 - MCS	144	12 (8,3)	24	0 (0,0)	4,31* [0,26; 70,50] 0,3055	4,62* [0,26; 80,67] 0,2940	6,6 [-31,2; 44,3] 0,7328

Datenauswertung zu Woche 35

*: Wenn das Modell nicht konvergierte, wurde das Ergebnis unadjustiert dargestellt. Wenn ein Behandlungsarm null Ereignisse aufwies, erfolgte eine Nullzellenkorrektur.

a: Responder waren Patient:innen mit einer Veränderung gegenüber Baseline über der Skalenspannweite von ≥ 10 Punkte. Patient:innen mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder gewertet.

b: Das RR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde berechnet anhand eines log-binominalen Regressionsmodells, mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate.

c: Das OR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde berechnet anhand eines logistischen Regressionsmodells, mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate.

d: Die RD mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde berechnet anhand einer Kovarianzanalyse, mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate.

KI: Konfidenzintervall; MCS: *Mental Component Summary*; OR: Odds Ratio; PCS: *Physical Component Summary*; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SF-36: *Short Form-36*

Die Responderanalysen zur Verschlechterung bzw. Verbesserung gegenüber dem Wert zu Baseline zeigten für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des SF-36 zu Woche 35 keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-87 und Tabelle 4-88).

Mittlere Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-36 im Vergleich zu Baseline

Tabelle 4-89: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des SF-36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 35

Eplontersen N=144			Inotersen N=24			Eplontersen vs. Inotersen	
Wert zu Baseline	Wert zum Zeitpunkt der Erhebung	Veränderung zu Baseline	Wert zu Baseline	Wert zum Zeitpunkt der Erhebung	Veränderung zu Baseline	LSM-Differenz ^a	Hedges'g
n	n	n	n	n	n	[95%-KI]	[95%-KI]
MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	p-Wert	
SF-36 - PCS							
144 39,7 (9,3)	140 40,9 (10,0)	140 0,89 (6,06)	24 39,7 (9,6)	21 39,8 (9,9)	21 -0,22 (8,70)	0,77 [-2,07; 3,62] 0,5927	0,10 [-0,36; 0,57]
SF-36 - MCS							
144 47,1 (10,0)	140 48,5 (10,4)	140 1,12 (9,44)	24 46,1 (14,0)	21 48,2 (13,0)	21 0,65 (6,22)	0,42 [-3,50; 4,33] 0,8346	0,04 [-0,42; 0,50]
Datenauswertung zu Woche 35 a: Berechnung mittels ANCOVA mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate. ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> ; KI: Konfidenzintervall; LSM: <i>Least Squares Mean</i> ; MCS: <i>Mental Component Summary</i> ; MW: Mittelwert; PCS: <i>Physical Component Summary</i> ; SD: Standardabweichung; SF-36: <i>Short Form-36</i>							

Die mittlere Veränderung gegenüber dem Wert zu Baseline zeigte für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des SF-36 zu Woche 35 keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-89).

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.

Meta-Analyse

Die Darstellung des Zusatznutzens erfolgt anhand der Studie NEURO-TTRansform, es wurde keine weitere RCT zu Eplontersen identifiziert. Somit ist keine Meta-Analyse möglich.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

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

4.3.1.3.1.4 Verträglichkeit – RCT

4.3.1.3.1.4.1 Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-90: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
NEURO-TTRansform	<u>Definition</u> Die Erhebung von UE erfolgt kontinuierlich ab Interventionsbeginn bis zum jeweiligen Datenschnitt der Analyse mittels internationaler Standards. Alle UE wurden gemäß MedDRA Version 25.0 kodiert und in SOC und PT zusammengefasst. Folgende Endpunkte werden dargestellt: - UE differenziert nach Schweregrad - UE, die zum Therapieabbruch führten - UE, die zum Tod führten - UESI differenziert nach Schweregrad - Andere UE von besonderem Interesse Wenn sich der Schweregrad eines UE im Studienverlauf ändert, wird das UE für jeden Schweregrad erhoben. SUE

Ein SUE ist nach ICH definiert als ein UE, welches mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt:

- Tödlich verläuft
- Sofort lebensbedrohlich ist
- Eine Hospitalisierung oder Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung erfordert
- In einer anhaltenden oder erheblichen Behinderung/Invalidität resultiert
- Eine angeborene Anomalie oder ein Geburtsfehler ist
- Ein wichtiges medizinisches Ereignis darstellt, welches die Patient:innen gefährdet oder eine medizinische Intervention erfordert

UESI

Ein UESI wird in der Studie NEURO-TTRansform definiert als ein UE der folgenden Kategorien:

- Thrombozytopenie
- Glomerulonephritis
- Augenerkrankungen, die im Zusammenhang mit einem Vitamin A-Mangel stehen

Im vorliegenden Dossier werden alle UESI dargestellt, unabhängig von der Anzahl an Patient:innen, bei denen sie auftraten.

Andere UE von besonderem Interesse:

- Koagulation anormal
- Nierenfunktionsbeeinträchtigung
- Leberfunktion anormal
- UE an der Injektionsstelle
- Grippe-ähnliche Symptome
- Erkrankungen des zentralen Nervensystems
- Blutungen
- Herzerkrankungen
- Thyroxin erniedrigt

Datenanalyse/-methodik

Die Datenanalyse der UE, SUE und schweren UE erfolgt zu Woche 35 anhand der Gesamtraten, sowie nach SOC und PT.

Binäre Auswertung

Die Bewertung der Verträglichkeit erfolgt auf Basis der *Safety*-Population, welche alle Patient:innen umfasst, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten haben. Die Gruppenzuteilung erfolgt entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung. Die Erhebung der UE erfolgt ab der ersten Gabe einer Studienmedikation bis zum Studienende. Die dargestellten UE umfassen den Zeitraum von der ersten Gabe einer Studienmedikation bis zu Woche 35.

Der Behandlungseffekt wird durch das RR, das OR und die RD mit Angabe der jeweiligen 95%-KI dargestellt, wobei das RR mittels log-binominalem Regressionsmodell, das OR mittels logistischem Regressionsmodell und die RD mittels Kovarianzanalyse berechnet wurden. Die Modelle sind unadjustiert und enthalten aufgrund eines möglicherweise geringen Auftretens der Ereignisse, insbesondere auf der Ebene von SOC und PT, nur die Behandlung als festen Faktor. Die p-Werte wurden nach Fishers exakter Test berechnet.

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PT: *Preferred Term* nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SE: Standardfehler; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SOC: *System Organ Class* nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse

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 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NEURO-TTRansform	Hoch	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: <i>Intention-to-Treat</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); UE: Unerwünschtes Ereignis						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt UE wurde nach klinischen Standards erhoben. Sämtliche UE wurden nach MedDRA Version 25.0 kodiert und die Einstufung der Schweregrade erfolgte nach den *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE)-Kriterien des *National Cancer Institutes* (NCI). Trotz des offenen Studiendesigns, bei dem die Patient:innen und das medizinische Fachpersonal um die Behandlungszuordnung wussten, erfolgte eine kohärente und objektive Erfassung der UE nach standardisierten Kriterien. Die Datenauswertung erfolgte in der *Safety*-Population, welche sämtliche randomisierten Patient:innen einschließt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Da der Erhebungszeitpunkt für die Datenanalyse zu Woche 35 erfolgte, ist eine Verzerrung aufgrund der verkürzten Behandlungsdauer durch den Behandlungswechsel im Vergleichsarm nicht gegeben. Die Berichterstattung des Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine weiteren endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen. Insgesamt ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt UE als niedrig einzustufen.

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

4.3.1.3.1.4.1.1 Unerwünschte Ereignisse - Gesamtraten

Tabelle 4-92: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Eplontersen		Inotersen		Eplontersen vs. Inotersen			
	N	Ereignisse ^a n (%)	N	Ereignisse ^a n (%)	RR ^b [95%-KI]	OR ^c [95%-KI]	RD ^d [95%-KI]	p-Wert ^e
UE jeglichen Schweregrades	144	97 (67,4)	24	24 (100,0)	0,69 [0,61; 0,78]	0,04 [0,00; 0,70]	-32,6* [-40,3; -25,0]	0,0003
SUE	144	3 (2,1)	24	1 (4,2)	0,50 [0,05; 4,61]	0,49 [0,05; 4,91]	-2,1 [-10,4; 6,2]	0,4635
Schwere UE	144	3 (2,1)	24	2 (8,3)	0,25 [0,04; 1,42]	0,23 [0,04; 1,48]	-6,3 [-17,6; 5,1]	0,1494
UE, die zum Therapieabbruch führten	144	1 (0,7)	24	1 (4,2)	0,17 [0,01; 2,58]	0,16 [0,01; 2,66]	-3,5 [-11,6; 4,6]	0,2660
Datenauswertung zu Woche 35 a: Patient:innen mit mindestens einem UE. b: Das RR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde berechnet anhand eines unadjustierten log-binominalen Regressionsmodells. c: Das OR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde berechnet anhand eines unadjustierten logistischen Regressionsmodells. d: Die RD mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde berechnet anhand einer unadjustierten einer Kovarianzanalyse. e: Berechnung nach Fishers exakter Test. KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis								

Bei den UE-Gesamtraten zeigte sich für UE jeglicher Schweregrade zu Woche 35 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Eplontersen (RR=0,69; 95%-KI [0,61; 0,78]; p=0,0003). Ein UE jeglicher Schwere wurde bei 67,4% der Patient:innen unter Eplontersen und bei 100% der Patient:innen unter Inotersen beobachtet. Dies entspricht einer absoluten Risikoreduktion (ARR) von 32% (Tabelle 4-92).

Tabelle 4-93: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse – UE, die zum Tod führten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Eplontersen		Inotersen		Eplontersen vs. Inotersen ^a		
	N	Ereignis n (%)	N	Ereignis n (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^c
UE, die zum Tod führten	144	0 (0,0)	24	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.
Datenauswertung zu Woche 35 Es erfolgte eine Nullzellenkorrektur der Effektschätzer mit Ausnahme der Risikodifferenz. a: Berechnung der Effektschätzer erfolgte anhand einer 2x2 Kontingenztafel, die Konfidenzintervalle mittels Wald-Test und die p-Werte nach Fishers exakter Test. KI: Konfidenzintervall; n.b.: Nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis							

Es zeigten sich bis Woche 35 keine UE, die zum Tod führten (Tabelle 4-93).

4.3.1.3.1.4.1.2 Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Tabelle 4-94: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Eplontersen		Inotersen		Eplontersen vs. Inotersen			
N	Ereignisse ^a n (%)	N	Ereignisse ^a n (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^d	p-Wert ^e
UESI jeglicher Schweregrade - Gesamtrate							
144	20 (13,9)	24	6 (25,0)	0,56 [0,25; 1,24]	0,48 [0,17; 1,37]	-11,1 [-29,3; 7,1]	0,2179
UESI jeglicher Schweregrade - Thrombozytopenie							
144	1 (0,7)	24	3 (12,5)	0,06 [0,01; 0,51]	0,05 [0,01; 0,49]	-11,8 [-25,1; 1,5]	0,0094
UESI jeglicher Schweregrade - Glomerulonephritis^f							
144	0	24	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
UESI jeglicher Schweregrade - Augenerkrankungen, die im Zusammenhang mit einem Vitamin A-Mangel stehen							
144	19 (13,2)	24	4 (16,7)	0,79 [0,30; 2,13]	0,76 [0,23; 2,47]	-3,5 [-19,4; 12,4]	0,7475
Datenauswertung zu Woche 35 a: Patient:innen mit mindestens einem UE b: Das RR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde berechnet anhand eines unadjustierten log-binominalen Regressionsmodells. c: Das OR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde berechnet anhand eines unadjustierten logistischen Regressionsmodells. d: Die RD mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde berechnet anhand einer unadjustierten einer Kovarianzanalyse. e: Berechnung nach Fishers exakter Test. f: Kein Auftreten bis Woche 35. KI: Konfidenzintervall; n.b.: Nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse							

Bei den Gesamtraten zu UESI jeglicher Schweregrade zeigte sich zu Woche 35 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für das UESI Thrombozytopenie zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied (RR= 0,06; 95%-KI [0,01; 0,51]; p=0,0094) zugunsten von Eplontersen (Tabelle 4-94). Das UESI Thrombozytopenie trat bei 0,7% der Patient:innen im Eplontersen-Arm und bei 12,5% der Patient:innen im Inotersen-Arm auf. Dies entspricht einer ARR von 11,8%.

Schwerwiegende oder schwere UESI wurden bis zur Woche 35 nicht beobachtet.

4.3.1.3.1.4.1.3 Andere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Tabelle 4-95: Ergebnisse für andere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Eplontersen		Inotersen		Eplontersen vs. Inotersen			
N	Ereignisse ^a n (%)	N	Ereignisse ^a n (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^d	p-Wert ^e
Andere UE von besonderem Interesse jeglicher Schweregrade							
144	49 (34,0)	24	15 (62,5)	0,54 [0,37; 0,80]	0,309 [0,13; 0,76]	-28,5 [-49,3; -7,6]	0,0117
Andere SUE von besonderem Interesse							
144	1 (0,7)	24	0 (0,0)	0,52 [0,02; 12,34]	0,512 [0,02; 12,98]	0,7 [-0,7; 2,1]	1,0000
Andere schwere UE von besonderem Interesse							
144	2 (1,4)	24	0 (0,0)	0,86 [0,04; 17,43]	0,86 [0,04; 18,45]	1,4 [-0,5; 3,3]	1,0000
Datenauswertung zu Woche 35 a: Patient:innen mit mindestens einem UE. b: Das RR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde berechnet anhand eines unadjustierten log-binominalen Regressionsmodells. c: Das OR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde berechnet anhand eines unadjustierten logistischen Regressionsmodells. d: Die RD mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde berechnet anhand einer unadjustierten einer Kovarianzanalyse. e: Berechnung nach Fishers exakter Test. KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis							

Bei den Gesamtraten zu anderen UE von besonderem Interesse zeigte sich zu Woche 35 ein statistisch signifikanter Unterschied (RR= 0,54; 95%-KI [0,37; 0,80]; p=0,0117) zugunsten von Eplontersen (Tabelle 4-95). Bis Woche 35 trat bei 34,0% der Patient:innen im Eplontersen-Arm und 62,5% der Patient:innen im Inotersen-Arm mindestens ein anderes UE von besonderem Interesse auf. Dies entspricht einer ARR von 28,5%.

Die Auswertung der definierten anderen UE von besonderem Interesse ist in Anhang 4-G dargestellt.

4.3.1.3.1.4.1.4 Unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT

Tabelle 4-96: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Eplontersen		Inotersen		Eplontersen vs. Inotersen			
N	Ereignisse ^a n (%)	N	Ereignisse ^a n (%)	RR ^b [95%-KI]	OR ^c [95%-KI]	RD ^d [95%-KI]	p-Wert ^e
UE jeglicher Schweregrade							
<i>SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>							
144	9 (6,3)	24	3 (12,5)	0,50 [0,15; 1,72]	0,47 [0,12; 1,87]	-6,3 [-20,1; 7,6]	0,3820
<i>SOC: Herzerkrankungen</i>							
144	10 (6,9)	24	0 (0,0)	3,62 [0,22; 59,85]	3,83 [0,22; 67,43]	6,9 [2,8; 11,1]	0,3603
<i>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>							
144	14 (9,7)	24	6 (25,0)	0,39 [0,17; 0,91]	0,32 [0,11; 0,95]	-15,3 [-33,3; 2,7]	0,0438
<i>PT: Übelkeit</i>							
144	4 (2,8)	24	4 (16,7)	0,17 [0,05; 0,62]	0,14 [0,03; 0,62]	-13,9 [-29,0; 1,3]	0,0154
<i>PT: Erbrechen</i>							
144	3 (2,1)	24	3 (12,5)	0,17 [0,04; 0,78]	0,15 [0,03; 0,79]	-10,4 [-23,9; 3,0]	0,0386
<i>SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>							
144	20 (13,9)	24	18 (75,0)	0,19 [0,12; 0,30]	0,05 [0,02; 0,15]	-61,1 [-79,3; -42,9]	<0,0001
<i>PT: Schüttelfrost</i>							
144	1 (0,7)	24	4 (16,7)	0,04 [0,01; 0,36]	0,04 [0,00; 0,33]	-16,0 [-30,9; -1,0]	0,0015
<i>PT: Fatigue</i>							
144	0 (0,0)	24	6 (25,0)	0,01 [0,00; 0,23]	0,01 [0,00; 0,18]	-25,0 [-42,3; -7,7]	<0,0001
<i>PT: Blauer Fleck an der Injektionsstelle</i>							
144	2 (1,4)	24	5 (20,8)	0,07 [0,01; 0,32]	0,05 [0,01; 0,30]	-19,4 [-35,8; -3,1]	0,0007
<i>PT: Erythem an der Injektionsstelle</i>							
144	4 (2,8)	24	8 (33,3)	0,08 [0,03; 0,26]	0,06 [0,02; 0,21]	-30,6 [-49,6; -11,5]	<0,0001
<i>PT: Schmerzen an der Injektionsstelle</i>							
144	5 (3,5)	24	3 (12,5)	0,28 [0,07; 1,09]	0,25 [0,06; 1,13]	-9,0 [-22,6; 4,5]	0,0887

Eplontersen		Inotersen		Eplontersen vs. Inotersen			
N	Ereignisse ^a n (%)	N	Ereignisse ^a n (%)	RR ^b [95%-KI]	OR ^c [95%-KI]	RD ^d [95%-KI]	p-Wert ^e
<i>PT: Schwellung an der Injektionsstelle</i>							
144	0 (0,0)	24	3 (12,5)	0,03 [0,00; 0,46]	0,02 [0,00; 0,43]	-12,5 [-25,7; 0,7]	0,0026
<i>PT: Fieber</i>							
144	2 (1,4)	24	5 (20,8)	0,07 [0,01; 0,32]	0,05 [0,01; 0,30]	-19,4 [-35,8; -3,1]	0,0007
<i>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>							
144	23 (16,0)	24	7 (29,2)	0,55 [0,27; 1,13]	0,46 [0,17; 1,24]	-13,2 [-32,3; 5,9]	0,1480
<i>PT: Harnwegsinfektion</i>							
144	14 (9,7)	24	3 (12,5)	0,78 [0,24; 2,51]	0,75 [0,20; 2,85]	-2,8 [-16,9; 11,3]	0,7139
<i>SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</i>							
144	3 (2,1)	24	4 (16,7)	0,13 [0,03; 0,52]	0,11 [0,02; 0,51]	-14,6 [-29,7; 0,5]	0,0085
<i>SOC: Untersuchungen</i>							
144	21 (14,6)	24	9 (37,5)	0,39 [0,20; 0,75]	0,29 [0,11; 0,73]	-22,9 [-43,1; -2,7]	0,0172
<i>SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>							
144	21 (14,6)	24	6 (25,0)	0,58 [0,26; 1,30]	0,51 [0,18; 1,44]	-10,4 [-28,7; 7,8]	0,2291
<i>PT: Appetit vermindert</i>							
144	0 (0,0)	24	3 (12,5)	0,03 [0,00; 0,46]	0,02 [0,00; 0,43]	-12,5 [-25,7; 0,7]	0,0026
<i>PT: Vitamin A-Mangel</i>							
144	15 (10,4)	24	3 (12,5)	0,83 [0,26; 2,66]	0,81 [0,22; 3,06]	-2,1 [-16,2; 12,1]	0,7251
<i>SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenenerkrankungen</i>							
144	12 (8,3)	24	14 (58,3)	0,14 [0,08; 0,27]	0,07 [0,02; 0,18]	-50,0 [-70,2; -29,8]	<0,0001
<i>PT: Arthralgie</i>							
144	2 (1,4)	24	5 (20,8)	0,07 [0,01; 0,32]	0,05 [0,01; 0,30]	-19,4 [-35,8; -3,1]	0,0007
<i>PT: Myalgie</i>							
144	2 (1,4)	24	5 (20,8)	0,07 [0,01; 0,32]	0,05 [0,01; 0,30]	-19,4 [-35,8; -3,1]	0,0007

Eplontersen		Inotersen		Eplontersen vs. Inotersen			
N	Ereignisse ^a n (%)	N	Ereignisse ^a n (%)	RR ^b [95%-KI]	OR ^c [95%-KI]	RD ^d [95%-KI]	p-Wert ^e
PT: Schmerz in einer Extremität							
144	1 (0,7)	24	3 (12,5)	0,06 [0,01; 0,51]	0,05 [0,01; 0,49]	-11,8 [-25,1; 1,5]	0,0094
SOC: Erkrankungen des Nervensystems							
144	11 (7,6)	24	4 (16,7)	0,46 [0,16; 1,32]	0,41 [0,12; 1,43]	-9,0 [-24,6; 6,5]	0,2352
PT: Kopfschmerzen							
144	4 (2,8)	24	3 (12,5)	0,22 [0,05; 0,93]	0,20 [0,04; 0,96]	-9,7 [-23,2; 3,8]	0,0612
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege							
144	13 (9,0)	24	4 (16,7)	0,54 [0,19; 1,52]	0,50 [0,15; 1,67]	-7,6 [-23,3; 8,0]	0,2713
Schwere UE							
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen							
144	0 (0,0)	24	2 (8,3)	0,03 [0,00; 0,70]	0,03 [0,00; 0,67]	-8,3 [-19,4; 2,7]	0,0197
Datenauswertung zu Woche 35 a: Patient:innen mit mindestens einem UE. b: Das RR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde berechnet anhand eines unadjustierten log-binominalen Regressionsmodells. c: Das OR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde berechnet anhand eines unadjustierten logistischen Regressionsmodells. d: Die RD mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde berechnet anhand einer unadjustierten einer Kovarianzanalyse. e: Berechnung nach Fishers exakter Test. KI: Konfidenzintervall; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; OR: Odds Ratio; PT: <i>Preferred Term</i> nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); SOC: <i>System Organ Class</i> nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis							

Bei den UE jeglicher Schweregrade nach SOC/PT zeigten sich zu Woche 35 statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Eplontersen (Tabelle 4-96).

- UE der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts traten bei 9,7% der Eplontersen-Patient:innen und bei 25,0% der Inotersen-Patient:innen auf (RR=0,39; 95%-KI [0,17; 0,91]; p=0,0438). Dies entspricht einer ARR von 15,3%.
 - Ein UE des PT Übelkeit trat bei 2,8% der Eplontersen-Patient:innen und bei 16,7% der Inotersen-Patient:innen auf (RR=0,17; 95%-KI [0,05; 0,62]; p=0,0154). Dies entspricht einer ARR von 13,9%.

- Ein UE des PT Erbrechen trat bei 2,1% der Eplontersen-Patient:innen und bei 12,5% der Inotersen-Patient:innen auf (RR=0,17; 95%-KI [0,04; 0,78]; p=0,0386). Dies entspricht einer ARR von 10,4%.
- UE der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort traten bei 13,9% der Eplontersen-Patient:innen und bei 75,0% der Inotersen-Patient:innen auf (RR=0,19; 95%-KI [0,12; 0,30]; p<0,0001). Dies entspricht einer ARR von 61,1%.
 - Ein UE des PT Schüttelfrost trat bei 0,7% der Eplontersen-Patient:innen und bei 16,7% der Inotersen-Patient:innen auf (RR=0,04; 95%-KI [0,01; 0,36]; p=0,0015). Dies entspricht einer ARR von 16,0%.
 - Ein UE des PT Fatigue trat bei keinem der Eplontersen-Patient:innen und bei 25,0% der Inotersen-Patient:innen auf (RR=0,01; 95%-KI [0,00; 0,23]; p<0,0001). Dies entspricht einer ARR von 25,0%.
 - Ein UE des PT Blauer Fleck an der Injektionsstelle trat bei 1,4% der Eplontersen-Patient:innen und bei 20,8% der Inotersen-Patient:innen auf (RR=0,07; 95%-KI [0,01; 0,32]; p=0,0007). Dies entspricht einer ARR von 19,4%.
 - Ein UE des PT Erythem an der Injektionsstelle trat bei 2,8% der Eplontersen-Patient:innen und bei 33,3% der Inotersen-Patient:innen auf (RR=0,08; 95%-KI [0,03; 0,26]; p<0,0001). Dies entspricht einer ARR von 30,6%.
 - Ein UE des PT Schwellung an der Injektionsstelle trat bei keinem der Eplontersen-Patient:innen und bei 12,5% der Inotersen-Patient:innen auf (RR=0,03; 95%-KI [0,00; 0,46]; p=0,0026). Dies entspricht einer ARR von 12,5%.
 - Ein UE des PT Fieber trat bei 1,4% der Eplontersen-Patient:innen und bei 20,8% der Inotersen-Patient:innen auf (RR=0,07; 95%-KI [0,01; 0,32]; p=0,0007). Dies entspricht einer ARR von 19,4%.
- UE der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen traten bei 2,1% der Eplontersen-Patient:innen und bei 16,7% der Inotersen-Patient:innen auf (RR=0,13; 95%-KI [0,03; 0,52]; p=0,0085). Dies entspricht einer ARR von 14,6%.
- UE der SOC Untersuchungen traten bei 14,6% der Patient:innen im Eplontersen-Arm und bei 37,5% der Inotersen-Patient:innen auf (RR=0,39; 95%-KI [0,20; 0,75]; p=0,0172). Dies entspricht einer ARR von 22,9%.
- Der PT Appetit vermindert aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen trat bei keinem der Eplontersen-Patient:innen und bei 12,5% der Inotersen-Patient:innen auf (RR=0,03; 95%-KI [0,00; 0,46]; p=0,0026). Dies entspricht einer ARR von 12,5%.

- UE der SOC der Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen traten bei 8,3% der Eplontersen-Patient:innen und bei 58,3% der Inotersen-Patient:innen auf (RR=0,14; 95%-KI [0,08; 0,27]; $p<0,0001$). Dies entspricht einer ARR von 50,0%.
 - Ein UE des PT Arthralgie trat bei 1,4% der Eplontersen-Patient:innen und bei 20,8% der Inotersen-Patient:innen auf (RR=0,07; 95%-KI [0,01; 0,32]; $p=0,0007$). Dies entspricht einer ARR von 19,4%.
 - Ein UE des PT Myalgie trat bei 1,4% der Eplontersen-Patient:innen und bei 20,8% der Inotersen-Patient:innen auf (RR=0,07; 95%-KI [0,01; 0,32]; $p=0,0007$). Dies entspricht einer ARR von 19,4%.
 - Ein UE des PT Schmerz in einer Extremität trat bei 0,7% der Eplontersen-Patient:innen und bei 12,5% der Inotersen-Patient:innen auf (RR=0,06; 95%-KI [0,01; 0,51]; $p=0,0094$). Dies entspricht einer ARR von 11,8%.

Bei den schweren UE konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Eplontersen für die SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen festgestellt werden (RR=0,03; 95%-KI [0,00; 0,70]; $p=0,0197$) (Tabelle 4-96). Bis Woche 35 trat bei keinem der Eplontersen-Patient:innen und bei 8,3% der Inotersen-Patient:innen mindestens ein schweres UE aus der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen auf. Dies entspricht einer ARR von 8,3%.

Tabelle 4-97: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse – unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC/PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Eplontersen		Inotersen		Gesamt
	N	Ereignis n (%)	N	Ereignis n (%)	Ereignis n (%)
SOC Untersuchungen	144	1 (0,7)	24	0	1 (0,6)
PT Transaminasen anormal	144	1 (0,7)	24	0	1 (0,6)
SOC Endokrine Erkrankungen	144	0	24	1 (4,2)	1 (0,6)
PT Arthralgie	144	0	24	1 (4,2)	1 (0,6)
Datenauswertung zu Woche 35 KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: <i>System Organ Class</i> nach MedDRA; PT: <i>Preferred Term</i> nach MedDRA					

UE, die zum Therapieabbruch führten, wurden in beiden Armen jeweils einmal berichtet (Eplontersen: SOC Untersuchungen, PT Transaminasen anormal; Inotersen: SOC Endokrine Erkrankungen, PT Arthralgie; Tabelle 4-97).

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.

Meta-Analyse

Die Darstellung des Zusatznutzens erfolgt anhand der Studie NEURO-TTRansform. Es wurde keine weitere RCT zu Eplontersen identifiziert. Somit ist keine Meta-Analyse möglich.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

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 4.3.1.3.1.¹⁷

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.

¹⁶ unbesetzt

- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

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

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

Tabelle 4-98 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter ^a	Geschlecht ^b	Abstammung ^c	Region ^d	Vorhergehende Behandlung mit Vyndaqel®/Diflunisal ^e	V30M-Mutation ^f	Krankheitsstadium ^g	Familiäre Amyloid- bedingte Kardiomyopathie Diagnose ^h	Kardiomyopathie ⁱ
Mortalität^o									
NEURO-TTRransform	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Morbidität									
Polyneuropathische Symptomatik gemessen anhand des NIS, des mNIS+7 und des NSC									
NEURO-TTRransform	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Konzentration des Serum-TTR									
NEURO-TTRransform	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Mobilität gemessen anhand des 10MWT und des PND-Scores									
NEURO-TTRransform	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Invaliditätsgrad gemessen anhand des R-ODS									
NEURO-TTRransform	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Autonome Funktionsbeeinträchtigung gemessen anhand des COMPASS-31									
NEURO-TTRransform	•	•	•	•	•	•	•	•	•

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

Endpunkt	Alter ^a	Geschlecht ^b	Abstammung ^c	Region ^d	Vorhergehende Behandlung mit Vyndaqel®/Diflunisal ^e	V30M-Mutation ^f	Krankheitsstadium ^g	Familiäre Amyloid- bedingte Kardiomyopathie Diagnose ^h	Kardiomyopathie ⁱ
Studie									
Hospitalisierungen (jeglicher, kardiovaskulärer Ursache)									
NEURO-TTRransform	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS, des PGI-C und des PGI-S									
NEURO-TTRransform	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Gesundheitsbezogene Lebensqualität									
Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des SF-36 und des Norfolk QoL-DN									
NEURO-TTRransform	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Verträglichkeit									
Unerwünschte Ereignisse									
NEURO-TTRransform	•	•	•	•	•	•	•	•	•
•: A priori geplante Subgruppenanalyse ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt a: Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre) b: Geschlecht (Männlich vs. Weiblich) c: Abstammung (Weiß vs. Andere) d: Region (Nordamerika vs. Europa vs. Andere) e: Vorhergehende Behandlung mit Vyndaqel® oder Diflunisal (Ja vs. Nein) f: V30M-Mutation (Ja vs. Nein)									

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

Endpunkt									
Studie	Alter ^a	Geschlecht ^b	Abstammung ^c	Region ^d	Vorhergehende Behandlung mit Vyndaqel [®] /Diflunisal ^e	V30M-Mutation ^f	Krankheitsstadium ^g	Familiäre Amyloid- bedingte Kardiomyopathie Diagnose ^h	Kardiomyopathie ⁱ
g: Krankheitsstadium (FAP-Stadium 1 vs. FAP-Stadium 2) h: Familiäre Amyloid-bedingte Kardiomyopathie-Diagnose (Ja vs. Nein) i: Kardiomyopathie (Ja vs. Nein) 10MWT: 10-Meter Walk Test; COMPASS-31: Composite Autonomic Symptom Score-31; EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale; FAP: Familiäre Amyloid-Polyneuropathie; mNIS+7: Modified Neuropathy Impairment Score +7; n.d.: Nicht durchführbar; NIS: Neuropathy Impairment Score; Norfolk QoL-DN: Norfolk Quality of Life - Diabetic Neuropathy; NSC: Neuropathy Symptom and Change; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PND: Polyneuropathy Disability; R-ODS: Rasch-built Overall Disability Score; SF-36: Short Form-36; TTR: Transthyretin; V30M: Valin30Methionin									

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-99 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

4.3.1.3.2.1 Interaktions-p-Werte – RCT

Nachfolgend werden die Ergebnisse der Interaktionstests (Tabelle 4-99 bis Tabelle 4-102) und Subgruppenanalysen (Tabelle 4-104 bis Tabelle 4-119) für die Studie NEURO-TTRansform dargestellt, dabei entspricht die Reihenfolge der Endpunkte derer in Abschnitt 4.3.1.3.1.

- Für die Studie NEURO-TTRansform wurden für alle Endpunkte folgende Subgruppenanalysen durchgeführt:

Präspezifizierte Subgruppen:

- Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)
- Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)
- Abstammung (Weiß vs. Andere)
- Region (Nordamerika vs. Europa vs. Andere)
- Vorhergehende Behandlung mit Vyndaqel® oder Diflunisal (Ja vs. Nein)
- V30M-Mutation (Ja vs. Nein)
- Krankheitsstadium (FAP-Stadium 1 vs. FAP-Stadium 2)
- Familiäre Amyloid-bedingte Kardiomyopathie-Diagnose (Ja vs. Nein)
- Kardiomyopathie (Ja vs. Nein)

4.3.1.3.2.1.1 Morbidität – RCT

Tabelle 4-99: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zur Endpunktkategorie Morbidität für NEURO-TTRansform

Endpunkt	Alter ^a	Geschlecht ^b	Abstammung ^c	Region ^d	Vorhergehende Behandlung mit Vyndaqel®/Diflunisal ^e	V30M-Mutation ^f	Krankheitsstadium ^g	Familiäre Amyloid- bedingte Kardiomyopathie Diagnose ^h	Kardiomyopathie ⁱ
Konzentration des Serum-TTR									
Serum-TTR	0,0468	0,0362	0,0589	0,0225	<0,0001	0,0011	0,0931	0,0843	0,0847
Polyneuropathische Symptomatik gemessen anhand des NIS, des mNIS+7 und des NSC									
<i>Responderanalyse - Verbesserung gegenüber Baseline</i>									
NIS - Gesamt	0,8444	0,3755	0,2328	0,2953	0,7988	0,6638	0,5239	0,8458	0,9404
NIS - Reflexe	0,3825	0,7287	0,0402*	0,5787	0,5312	0,3325	0,9796	0,9219	0,6425
NIS - Schwäche	0,8442	0,2810	0,4873	0,8918	0,8190	0,1685	0,7843	0,6166	0,7168
NIS - Empfinden	0,3737	0,5956	0,4914	0,7514	0,8391	0,8552	0,5874	0,5983	0,6915
mNIS+7 - Gesamt ^j	0,8954	0,5736	0,8727	0,4574	0,9112	0,8183	0,9952	0,5659	0,5514
mNIS+7 - Druck-Empfinden	0,7324	0,1861	0,1218	0,8987	0,1596	0,2048	0,1097	0,6365	0,1755
mNIS+7 - Hitzeschmerz- Empfinden	0,8846	0,2879	0,0627	0,2436	0,0608	0,2634	0,4073	0,6292	0,4147
mNIS+7 – 5 Eigenschaften der Nervenleitung	0,0774	0,4844	0,3644	0,4545	0,9868	0,5731	0,6321	0,2000	0,1813

Endpunkt	Alter ^a	Geschlecht ^b	Abstammung ^c	Region ^d	Vorhergehende Behandlung mit Vyndaqel®/Diflunisal ^e	V30M-Mutation ^f	Krankheitsstadium ^g	Familiäre Amyloid- bedingte Kardiomyopathie Diagnose ^h	Kardiomyopathie ⁱ
mNIS+7 - Herzfrequenz unter tiefer Atmung	0,1857	0,3106	0,6868	0,3026	0,5510	0,2403	0,5947	0,4357	0,2859
NSC - Gesamt	0,7204	0,7204	0,5297	0,9849	0,9185	0,9322	0,9969	0,6784	0,7629
NSC - Muskelschwäche	0,7204	0,7204	0,5297	0,9849	0,9185	0,9322	0,9969	0,6784	0,7629
NSC - Sensorische Symptome (Hypästhesie/ Verlust des Empfindens)	0,7598	0,9023	0,0505	0,3479	0,3344	0,6876	0,7422	0,1707	0,2214
NSC - Sensorische Symptome (Parästhesie/Über- empfindlichkeit)	0,0104	0,7622	0,0847	0,3207	0,2090	0,0901	0,0249	0,1210	0,0944
NSC - Autonome Symptome (Gastrointestinal/ Harninkontinenz)	0,4695	0,8509	0,8218	0,5932	0,9818	0,0425	0,7264	0,2166	0,1594
NSC - Autonome Symptome (Andere als Gastrointestinal/ Harninkontinenz)	0,8826	0,2136	0,8505	0,6868	0,2785	0,8907	0,9736	0,3845	0,2465
<i>Responderanalyse - Verschlechterung gegenüber Baseline</i>									

Endpunkt	Alter ^a	Geschlecht ^b	Abstammung ^c	Region ^d	Vorhergehende Behandlung mit Vyndaqel®/Diflunisal ^e	V30M-Mutation ^f	Krankheitsstadium ^g	Familiäre Amyloid- bedingte Kardiomyopathie Diagnose ^h	Kardiomyopathie ⁱ
NIS - Gesamt	0,8403	0,1862	0,0981	0,8794	0,1492	0,3747	0,5567	0,1455	0,4710
NIS - Reflexe	0,2365	0,1871	0,2143	0,3709	0,9455	0,2851	0,5182	0,5915	0,9749
NIS - Schwäche	0,7836	0,2528	0,2358	0,9997	0,3298	0,2073	0,7439	0,4794	0,8126
NIS - Empfinden	0,5097	0,9785	0,9625	0,7961	0,1473	0,4170	0,9088	0,1480	0,3039
mNIS+7 - Gesamt ^j	0,4945	0,6937	0,3729	0,6821	0,4171	0,3343	0,5956	0,0232*	0,1320
mNIS+7 - Druck-Empfinden	0,1436	0,2389	0,8610	0,4343	0,2370	0,7156	0,0112*	0,0641	0,0531
mNIS+7 - Hitzeschmerz- Empfinden	0,0509	0,4844	0,7263	0,2258	0,6010	0,4258	0,1089	0,0015*	0,0111*
mNIS+7 - 5 Eigenschaften der Nervenleitung	0,3155	0,2565	0,1637	0,5799	0,3458	0,8921	0,8845	0,5037	0,9908
mNIS+7 - Herzfrequenz unter tiefer Atmung	0,2073	0,2541	0,9851	0,3865	0,7320	0,4305	0,2385	0,6604	0,2722
NSC - Gesamt	0,8423	0,8842	0,9534	0,9728	0,9047	0,7949	0,8759	0,9010	0,8665
NSC - Muskelschwäche	0,9292	0,9292	0,7578	0,9900	0,9947	0,9232	0,9375	0,8371	0,7843

Endpunkt	Alter ^a	Geschlecht ^b	Abstammung ^c	Region ^d	Vorhergehende Behandlung mit Vyndaqel®/Diflunisal ^e	V30M-Mutation ^f	Krankheitsstadium ^g	Familiäre Amyloid- bedingte Kardiomyopathie Diagnose ^h	Kardiomyopathie ⁱ
NSC - Sensorische Symptome (Hypästhesie/ Verlust des Empfindens)	0,3787	0,9814	0,8811	0,8495	0,5951	0,7641	0,4949	0,4622	0,6283
NSC - Sensorische Symptome (Parästhesie/Über- empfindlichkeit)	0,9253	0,8964	0,3327	0,8657	0,5187	0,4547	0,5376	0,5114	0,9631
NSC - Autonome Symptome (Gastrointestinal/ Harninkontinenz)	0,5357	0,5357	0,0966	0,3404	0,5310	0,7216	0,6387	0,3529	0,8422
NSC - Autonome Symptome (Andere als Gastrointestinal/ Harninkontinenz)	0,6458	0,7249	0,3988	0,7067	0,0992	0,0892	0,5964	0,3744	0,2020
<i>Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline</i>									
NIS - Gesamt	0,6846	0,8722	0,2478	0,6482	0,6812	0,2782	0,1849	0,1715	0,3174
NIS - Reflexe	0,5870	0,9517	0,0837	0,2930	0,9357	0,5577	0,5212	0,3328	0,3870
NIS - Schwäche	0,8347	0,9832	0,0910	0,8859	0,9998	0,2476	0,2637	0,4142	0,6837
NIS - Empfinden	0,3378	0,6702	0,3717	0,7499	0,2123	0,2571	0,5448	0,2999	0,3176
mNIS+7 - Gesamt ^j	0,3407	0,7350	0,2287	0,8882	0,9143	0,7519	0,1644	0,2536	0,3434

Endpunkt	Alter ^a	Geschlecht ^b	Abstammung ^c	Region ^d	Vorhergehende Behandlung mit Vyndaqel®/Diflunisal ^e	V30M-Mutation ^f	Krankheitsstadium ^g	Familiäre Amyloid- bedingte Kardiomyopathie Diagnose ^h	Kardiomyopathie ⁱ
mNIS+7 - Druck- Empfinden	0,3696	0,8457	0,6530	0,5646	0,4751	0,8737	0,4362	0,9544	0,8593
mNIS+7 - Hitzeschmerz- Empfinden	0,4023	0,7074	0,8192	0,8193	0,2523	0,6089	0,6988	0,4609	0,4879
mNIS+7 - 5 Eigenschaften der Nervenleitung	0,6051	0,1117	0,1358	0,3455	0,4010	0,3321	0,6554	0,2878	0,3456
mNIS+7 - Herzfrequenz unter tiefer Atmung	0,3241	0,1943	0,5285	0,4237	0,8917	0,9909	0,8201	0,4265	0,3715
NSC - Gesamt	0,3656	0,5756	0,7759	0,6635	0,0483	0,0490	0,9669	0,7094	0,4690
NSC - Muskelschwäche	0,8335	0,4344	0,3295	0,8511	0,1090	0,2728	0,2759	0,8601	0,8574
NSC - Sensorische Symptome (Hypästhesie/ Verlust des Empfindens)	0,6456	0,7000	0,7751	0,1137	0,3368	0,5643	0,3781	0,7584	0,8114
NSC - Sensorische Symptome (Parästhesie/Über- empfindlichkeit)	0,0928	0,6379	0,4534	0,2702	0,1117	0,0195	0,3692	0,1002	0,0375

Endpunkt	Alter ^a	Geschlecht ^b	Abstammung ^c	Region ^d	Vorhergehende Behandlung mit Vyndaqel®/Diflunisal ^e	V30M-Mutation ^f	Krankheitsstadium ^g	Familiäre Amyloid- bedingte Kardiomyopathie Diagnose ^h	Kardiomyopathie ⁱ
NSC - Autonome Symptome (Gastrointestinal/ Harninkontinenz)	0,8033	0,5554	0,3478	0,5634	0,9820	0,1535	0,5012	0,6163	0,9585
NSC - Autonome Symptome (Andere als Gastrointestinal/ Harninkontinenz)	0,9834	0,6186	0,9302	0,7350	0,0231	0,3514	0,6698	0,9560	0,9017
Mobilität gemessen anhand des 10MWT und des PND-Scores									
<i>Responderanalyse - Verbesserung gegenüber Baseline</i>									
10MWT - Langsames Gehen	0,2454	0,3685	0,4923	0,6188	0,0428	0,4555	0,2127	0,3818	0,8985
10MWT - Schnelles Gehen	0,4829	0,3666	0,3181	0,2243	0,9071	0,6813	0,6800	0,3510	0,1588
PND - Änderung ≥1 des PND-Scores	0,4778	0,6359	0,9829	0,4953	0,5632	0,6307	0,6001	0,2272	0,4263
PND - Änderung ≥2 des PND-Scores	0,9864	0,9864	0,5297	0,9700	0,9185	0,9322	0,9969	0,6784	0,9497
<i>Responderanalyse - Verschlechterung gegenüber Baseline</i>									
10MWT - Langsames Gehen	0,1180	0,8634	0,5797	0,9412	0,0112	0,6005	0,1175	0,6938	0,5749

Endpunkt	Alter ^a	Geschlecht ^b	Abstammung ^c	Region ^d	Vorhergehende Behandlung mit Vyndaqel®/Diflunisal ^e	V30M-Mutation ^f	Krankheitsstadium ^g	Familiäre Amyloid- bedingte Kardiomyopathie Diagnose ^h	Kardiomyopathie ⁱ
10MWT - Schnelles Gehen	0,2041	0,9140	0,1636	0,7767	0,5512	0,4589	0,3441	0,0243	0,0208
PND - Änderung ≥1 des PND-Scores	0,4831	0,8721	0,9647	0,5579	0,4161	0,8519	0,7403	0,4342	0,3915
PND - Änderung ≥2 des PND-Scores	0,7204	0,7204	0,5297	0,9700	0,9185	0,6702	0,6646	0,6784	0,7629
<i>Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline</i>									
10MWT - Langsames Gehen	0,9044	0,4600	0,8407	0,8000	0,0601	0,7055	0,4885	0,6918	0,7247
10MWT - Schnelles Gehen	0,7849	0,8834	0,5187	0,9325	0,2296	0,5601	0,5905	0,2798	0,3268
Invaliditätsgrad gemessen anhand des R-ODS									
<i>Responderanalyse - Verbesserung gegenüber Baseline</i>									
R-ODS	0,3810	0,6216	0,6512	0,7879	0,9588	0,6296	0,8890	0,9425	0,8583
<i>Responderanalyse - Verschlechterung gegenüber Baseline</i>									
R-ODS	0,9812	0,9812	0,4608	0,5719	0,8444	0,4521	0,5011	0,7573	0,9725
<i>Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline</i>									
R-ODS	0,6346	0,5855	0,5778	0,6683	0,5288	0,4633	0,6073	0,8508	0,9369
Veränderung der autonomen Funktionsbeeinträchtigung									
<i>Responderanalyse - Verbesserung gegenüber Baseline</i>									

Endpunkt	Alter ^a	Geschlecht ^b	Abstammung ^c	Region ^d	Vorhergehende Behandlung mit Vyndaqel®/Diflunisal ^e	V30M-Mutation ^f	Krankheitsstadium ^g	Familiäre Amyloid- bedingte Kardiomyopathie Diagnose ^h	Kardiomyopathie ⁱ
COMPASS-31 - Gesamt	0,5284	0,2640	0,7464	0,9819	0,0494	0,8517	0,0189	0,5157	0,7728
COMPASS-31 - Orthostatische Intoleranz	0,9731	0,1712	0,4829	0,8629	0,1176	0,2796	0,1755	0,3542	0,8821
COMPASS-31 - Vasomotorik	0,2804	0,3687	0,8038	0,7849	0,9116	0,7578	0,8097	0,3750	0,5036
COMPASS-31 - Sekretomotorik	0,4429	0,9820	0,9508	0,9702	0,9564	0,8009	0,5581	0,7343	0,6758
COMPASS-31 - Gastrointestinal	0,4974	0,5537	0,5524	0,7588	0,1500	0,7940	0,0559	0,5957	0,8077
COMPASS-31 - Blase	0,4184	0,8788	0,6401	0,3799	0,4774	0,8157	0,2137	0,4415	0,1502
COMPASS-31 - Pupillenmotorik	0,9091	0,2843	0,4403	0,6992	0,2640	0,8008	0,2679	0,9419	0,7584
<i>Responderanalyse - Verschlechterung gegenüber Baseline</i>									
COMPASS-31 - Gesamt	0,9620	0,4776	0,9067	0,8897	0,5270	0,8794	0,8125	0,7362	0,7139
COMPASS-31 - Orthostatische Intoleranz	0,9292	0,9292	0,9981	0,9406	0,6907	0,9232	0,7921	0,8371	0,7843

Endpunkt	Alter ^a	Geschlecht ^b	Abstammung ^c	Region ^d	Vorhergehende Behandlung mit Vyndaqel®/Diflunisal ^e	V30M-Mutation ^f	Krankheitsstadium ^g	Familiäre Amyloid- bedingte Kardiomyopathie Diagnose ^h	Kardiomyopathie ⁱ
COMPASS-31 - Vasomotorik	0,7830	0,2126	0,2179	0,7270	0,9421	0,8003	0,9154	0,9291	0,4807
COMPASS-31 - Sekretomotorik	0,7814	0,4268	0,9470	0,9260	0,9329	0,8488	0,8809	0,9234	0,7276
COMPASS-31 - Gastrointestinal	0,2376	0,8365	0,6623	0,9695	0,7807	0,2795	0,4407	0,4295	0,6209
COMPASS-31 - Blase	0,1827	0,4238	0,4599	0,7671	0,9252	0,6849	0,3728	0,9747	0,9672
COMPASS-31 - Pupillenmotorik	0,3206	0,0049	0,9722	0,2917	0,1655	0,9713	0,6530	0,6230	0,2593
<i>Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline</i>									
COMPASS-31 - Gesamt	0,7248	0,0189	0,5116	0,9873	0,2509	0,8328	0,0573	0,8236	0,3865
COMPASS-31 - Orthostatische Intoleranz	0,5598	0,2042	0,4921	0,3887	0,6084	0,1623	0,0695	0,9493	0,4522
COMPASS-31 - Vasomotorik	0,5904	0,1373	0,8394	0,7628	0,5289	0,8671	0,3203	0,2897	0,3457
COMPASS-31 - Sekretomotorik	0,1597	0,0243	0,4562	0,1746	0,9558	0,9007	0,1948	0,5786	0,4288
COMPASS-31 - Gastrointestinal	0,3296	0,3149	0,5377	0,9596	0,9661	0,9059	0,7836	0,4688	0,7182

Endpunkt	Alter ^a	Geschlecht ^b	Abstammung ^c	Region ^d	Vorhergehende Behandlung mit Vyndaqel [®] /Diflunisal ^e	V30M-Mutation ^f	Krankheitsstadium ^g	Familiäre Amyloid- bedingte Kardiomyopathie Diagnose ^h	Kardiomyopathie ⁱ
COMPASS-31 - Blase	0,0500	0,4193	0,6261	0,7961	0,7427	0,7520	0,0827	0,8310	0,6616
COMPASS-31 - Pupillenmotorik	0,5874	0,2771	0,6202	0,9323	0,0623	0,3040	0,4871	0,6103	0,4282
Hospitalisierungen									
Hospitalisierungen jeglicher Ursache					n.b. ^k				
Hospitalisierungen kardiovaskulärer Ursache					n.b. ^k				
Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes									
<i>Responderanalyse - Verbesserung gegenüber Baseline</i>									
EQ-5D VAS	0,7959	0,3516	0,6324	0,8723	0,8869	0,1819	0,7019	0,9524	0,6955
PGI-C	0,8452	0,3397	0,8097	0,3180	0,3162	0,0123	0,6756	0,4390	0,6769
PGI-S	0,2120	0,5686	0,9407	0,9788	0,9512	0,5455	0,4499	0,1981	0,2265
<i>Responderanalyse - Verschlechterung gegenüber Baseline</i>									
EQ-5D VAS	0,8826	0,5983	0,0571	0,7319	0,8996	0,9615	0,3567	0,1243	0,4451
PGI-C	0,9343	0,6742	0,5479	0,5424	0,3419	0,1198	0,3055	0,4747	0,9940
PGI-S	0,4916	0,6462	0,1008	0,9538	0,6229	0,3354	0,2947	0,5504	0,9050
<i>Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline</i>									

Endpunkt	Alter ^a	Geschlecht ^b	Abstammung ^c	Region ^d	Vorhergehende Behandlung mit Vyndaqel®/Diflunisal ^e	V30M-Mutation ^f	Krankheitsstadium ^g	Familiäre Amyloid- bedingte Kardiomyopathie Diagnose ^h	Kardiomyopathie ⁱ
EQ-5D VAS	0,3420	0,3955	0,2432	0,8278	0,6784	0,5005	0,1293	0,0292	0,0338
PGI-S	0,7141	0,6000	0,2866	0,9428	0,7204	0,3581	0,6291	0,4165	0,5162
Signifikante Interaktionen (p<0,05) sind hervorgehoben. a: Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre) b: Geschlecht (Männlich vs. Weiblich) c: Abstammung (Weiß vs. Andere) d: Region (Nordamerika vs. Europa vs. Andere) e: Vorhergehende Behandlung mit Vyndaqel® oder Diflunisal (Ja vs. Nein) f: V30M-Mutation (Ja vs. Nein) g: Krankheitsstadium (FAP-Stadium 1 vs. FAP-Stadium 2) h: Familiäre Amyloid-bedingte Kardiomyopathie-Diagnose (Ja vs. Nein) i: Kardiomyopathie (Ja vs. Nein) j: Der „mNIS+7 - Gesamt“ setzt sich aus NIS und den Werten für die zusätzlichen Komponenten des m+7 zusammen. k: Es erfolgte keine Berechnung, da zu wenige Ereignisse (<10) vorliegen. 10MWT: 10-Meter Walk Test; COMPASS-31: Composite Autonomic Symptom Score-31; EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale; FAP: Familiäre Amyloid-Polyneuropathie; mNIS+7: Modified Neuropathy Impairment Score +7; n.b.: Nicht berechenbar; NIS: Neuropathy Impairment Score; NSC: Neuropathy Symptom and Change; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PND: Polyneuropathy Disability; R-ODS: Rasch-built Overall Disability Score; TTR: Transthyretin; V30M: Valin30Methionin									

4.3.1.3.2.1.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität - RCT

Tabelle 4-100: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zur Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität für NEURO-TTRransform

Endpunkt	Alter ^a	Geschlecht ^b	Abstammung ^c	Region ^d	Vorhergehende Behandlung mit Vyndaqel®/Diflunisal ^e	V30M-Mutation ^f	Krankheitsstadium ^g	Familiäre Amyloid- bedingte Kardiomyopathie Diagnose ^h	Kardiomyopathie ⁱ
Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk QoL-DN und des SF-36									
<i>Responderanalyse - Verbesserung gegenüber Baseline</i>									
Norfolk QoL-DN - Gesamt	0,6710	0,4911	0,2652	0,0768	0,2802	0,0124	0,3087	0,6902	0,6542
Norfolk QoL-DN - Physische Funktion/Große Nervenfasern-Neuropathie	0,4546	0,7002	0,5324	0,1294	0,0220	0,0103	0,6411	0,9898	0,5817
Norfolk QoL-DN - Alltagsaktivitäten	0,9764	0,7813	0,4514	0,6172	0,9690	0,5054	0,6128	0,5089	0,4872
Norfolk QoL-DN - Symptome	0,0630	0,5818	0,2366	0,0604	0,0866	0,0907	0,8039	0,9704	0,8346
Norfolk QoL-DN - Kleine Nervenfasern-Neuropathie	0,5004	0,6613	0,9850	0,7587	0,5083	0,9438	0,5186	0,5363	0,6861
Norfolk QoL-DN - Autonominische Neuropathie	0,5644	0,0847	0,8374	0,6011	0,2819	0,4150	0,8377	0,1015	0,3952
SF-36 PCS	0,5518	0,4195	0,8153	0,9954	0,1327	0,4920	0,1601	0,4589	0,3818
SF-36 MCS	0,8792	0,8509	0,7627	0,9587	0,7833	0,8635	0,8144	0,3654	0,4113

Endpunkt	Alter ^a	Geschlecht ^b	Abstammung ^c	Region ^d	Vorhergehende Behandlung mit Vyndaqel [®] /Diflunisal ^e	V30M-Mutation ^f	Krankheitsstadium ^g	Familiäre Amyloid- bedingte Kardiomyopathie Diagnose ^h	Kardiomyopathie ⁱ
<i>Responderanalyse - Verschlechterung gegenüber Baseline</i>									
Norfolk QoL-DN - Gesamt	0,8719	0,8719	0,9610	0,8326	0,6397	0,8401	0,6836	0,8860	0,8718
Norfolk QoL-DN - Physische Funktion/Große Nervenfaser-Neuropathie	0,9017	0,9017	0,5875	0,5175	0,8123	0,2692	0,8812	0,9662	0,6053
Norfolk QoL-DN - Alltagsaktivitäten	0,4205	0,9245	0,8785	0,9170	0,7902	0,6356	0,4289	0,3780	0,8856
Norfolk QoL-DN - Symptome	0,5012	0,9465	0,7233	0,5875	0,5698	0,6820	0,8771	0,4664	0,7124
Norfolk QoL-DN - Kleine Nervenfaser-Neuropathie	0,9072	0,8570	0,5467	0,6824	0,6843	0,7966	0,6861	0,9813	0,9732
Norfolk QoL-DN - Autonominische Neuropathie	0,0246	0,3449	0,8007	0,7091	0,8952	0,6312	0,4617	0,1893	0,4759
SF-36 PCS	0,1500	0,5562	0,2976	0,5443	0,3522	0,4898	0,0610	0,0688	0,1118
SF-36 MCS	0,6535	0,9264	0,9935	0,5677	0,4508	0,8260	0,9462	0,9959	0,8817
<i>Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline</i>									
Norfolk QoL-DN - Gesamt	0,9018	0,8374	0,3989	0,3139	0,0537	0,0402	0,7868	0,8606	0,9973
Norfolk QoL-DN - Physische Funktion/Große Nervenfaser-Neuropathie	0,8054	0,9467	0,5688	0,0645	0,0496	0,0047	0,7985	0,8357	0,8926

Endpunkt	Alter ^a	Geschlecht ^b	Abstammung ^c	Region ^d	Vorhergehende Behandlung mit Vyndaqel®/Diflunisal ^e	V30M-Mutation ^f	Krankheitsstadium ^g	Familiäre Amyloid- bedingte Kardiomyopathie Diagnose ^h	Kardiomyopathie ⁱ
Norfolk QoL-DN - Alltagsaktivitäten	0,9028	0,4060	0,9158	0,7925	0,3370	0,4116	0,5254	0,3721	0,9071
Norfolk QoL-DN - Symptome	0,1433	0,7009	0,2098	0,5317	0,1254	0,7468	0,7144	0,9729	0,8445
Norfolk QoL-DN - Kleine Nervenfaser-Neuropathie	0,5723	0,9478	0,8817	0,7210	0,5420	0,8214	0,7664	0,7529	0,9462
Norfolk QoL-DN - Autonomische Neuropathie	0,0594	0,5127	0,9481	0,8804	0,8911	0,6504	0,2232	0,7659	0,8006
SF-36 PCS	0,0462	0,9024	0,4506	0,3965	0,0063	0,0083	0,1169	0,1053	0,0927
SF-36 MCS	0,9686	0,8912	0,7034	0,7934	0,5887	0,9401	0,5332	0,6603	0,3964
Signifikante Interaktionen (p<0,05) sind hervorgehoben. a: Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre) b: Geschlecht (Männlich vs. Weiblich) c: Abstammung (Weiß vs. Andere) d: Region (Nordamerika vs. Europa vs. Andere) e: Vorhergehende Behandlung mit Vyndaqel® oder Diflunisal (Ja vs. Nein) f: V30M-Mutation (Ja vs. Nein) g: Krankheitsstadium (FAP-Stadium 1 vs. FAP-Stadium 2) h: Familiäre Amyloid-bedingte Kardiomyopathie-Diagnose (Ja vs. Nein) i: Kardiomyopathie (Ja vs. Nein) FAP: Familiäre Amyloid-Polyneuropathie; QoL-DN: <i>Norfolk Quality of Life - Diabetic Neuropathy</i>; SF-36: <i>Short Form-36</i>; PCS: <i>Physical Component Summary</i>; MCS: <i>Mental Component Summary</i>; V30M: Valin30Methionin									

4.3.1.3.2.1.3 Verträglichkeit - RCT

Tabelle 4-101: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zur Endpunktkategorie Verträglichkeit für NEURO-TTTransform

Endpunkt	Alter ^a	Geschlecht ^b	Abstammung ^c	Region ^d	Vorhergehende Behandlung mit Vyndaqel®/Diflunisal ^e	V30M-Mutation ^f	Krankheitsstadium ^g	Familiäre Amyloid- bedingte Kardiomyopathie Diagnose ^h	Kardiomyopathie ⁱ
Unerwünschte Ereignisse - Gesamtraten									
UE jeglicher Schweregrade	0,7387	0,5878	0,3833	0,8631	0,8393	0,8066	0,5161	0,6982	0,9205
SUE	0,5719	0,8496	0,6645	0,8573	0,7712	0,9345	0,3375	0,6894	0,6049
Schwere UE	0,6344	0,8240	0,6120	0,6029	0,9294	0,2994	0,5199	0,7509	0,8976
UESI									
UESI jeglicher Schweregrade - Gesamtrate	0,7866	0,5105	0,9049	0,4445	0,0798	0,2191	0,3895	0,8744	0,7929
UESI jeglicher Schweregrade - Thrombozytopenie	0,8033	0,1490	0,9305	0,7987	0,1671	0,3432	0,3372	0,2816	0,1723
UESI jeglicher Schweregrade - Augenerkrankungen, die im Zusammenhang mit einem Vitamin A-Mangel stehen	0,5608	0,7606	0,9886	0,6317	0,2734	0,4758	0,8035	0,3513	0,5431

Endpunkt	Alter ^a	Geschlecht ^b	Abstammung ^c	Region ^d	Vorhergehende Behandlung mit Vyndaqel®/Diflunisal ^e	V30M-Mutation ^f	Krankheitsstadium ^g	Familiäre Amyloid- bedingte Kardiomyopathie Diagnose ^h	Kardiomyopathie ⁱ
Andere UE von besonderem Interesse - Gesamtraten									
Andere UE von besonderem Interesse jeglicher Schweregrade	0,9981	0,0956	0,1317	0,4965	0,5360	0,8141	0,1211	0,8230	0,7600
Andere SUE von besonderem Interesse	0,9864	0,7204	0,8088	0,9700	0,9185	0,9322	0,6646	0,9779	0,9497
Andere schwere UE von besonderem Interesse	0,9292	0,9292	0,9363	0,9406	0,9947	0,9232	0,9375	0,8371	0,7843
Signifikante Interaktionen (p<0,05) sind hervorgehoben . a: Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre) b: Geschlecht (Männlich vs. Weiblich) c: Abstammung (Weiß vs. Andere) d: Region (Nordamerika vs. Europa vs. Andere) e: Vorhergehende Behandlung mit Vyndaqel® oder Diflunisal (Ja vs. Nein) f: V30M-Mutation (Ja vs. Nein) g: Krankheitsstadium (FAP-Stadium 1 vs. FAP-Stadium 2) h: Familiäre Amyloid-bedingte Kardiomyopathie-Diagnose (Ja vs. Nein) i: Kardiomyopathie (Ja vs. Nein) FAP: Familiäre Amyloid-Polyneuropathie; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; V30M: Valin30Methionin									

Tabelle 4-102: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zur Endpunktkategorie Verträglichkeit nach SOC/PT für NEURO-TTRansform

Endpunkt	Alter ^a	Geschlecht ^b	Abstammung ^c	Region ^d	Vorhergehende Behandlung mit Vyndaqel®/Diflunisal ^e	V30M-Mutation ^f	Krankheitsstadium ^g	Familiäre Amyloid- bedingte Kardiomyopathie Diagnose ^h	Kardiomyopathie ⁱ
UE jeglicher Schweregrade nach SOC/PT									
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,8112	0,7087	0,4023	0,3782	0,8430	0,3554	0,7552	0,3000	0,1087
PT: Übelkeit	0,5431	0,6643	0,9694	0,2386	0,4824	0,5899	0,8122	0,5494	0,7834
PT: Erbrechen	0,3936	0,2297	0,1214	0,7365	0,1650	0,2683	0,8086	0,1668	0,0367
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0,9641	0,1021	0,3144	0,9236	0,0756	0,9578	0,1196	0,4089	0,7404
PT: Schüttelfrost	0,8919	0,6049	0,8107	0,9014	0,1379	0,5782	0,3283	0,2543	0,7509
PT: Fatigue	0,3664	0,0613	0,9231	0,9213	0,2554	0,3296	0,1221	0,5037	0,2576
PT: Blauer Fleck an der Injektionsstelle	0,0106	0,5781	0,6916	0,0089	0,3205	0,1170	0,6917	0,4373	0,7302
PT: Erythem an der Injektionsstelle	0,5525	0,0563	0,8506	0,9612	0,8426	0,7882	0,0618	0,9094	0,8427
PT: Schwellung an der Injektionsstelle	0,9241	0,0185	0,8855	0,3343	0,2037	0,9074	0,4178	0,3380	0,2061
PT: Fieber	0,5781	0,5781	0,3023	0,9761	0,2788	0,1752	0,9683	0,4373	0,7302

Endpunkt	Alter ^a	Geschlecht ^b	Abstammung ^c	Region ^d	Vorhergehende Behandlung mit Vyndaqel®/Diflunisal ^e	V30M-Mutation ^f	Krankheitsstadium ^g	Familiäre Amyloid- bedingte Kardiomyopathie Diagnose ^h	Kardiomyopathie ⁱ
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0,0642	0,5707	0,7541	0,6504	0,5907	0,2834	0,2764	0,8821	0,3972
SOC: Untersuchungen	0,7007	0,9629	0,8005	0,3853	0,2516	0,6448	0,9494	0,4394	0,3263
PT: Appetit vermindert	0,2659	0,0185	0,8855	0,6153	0,2037	0,2737	0,4178	0,3380	0,2061
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0,3056	0,2739	0,9062	0,9858	0,3448	0,5995	0,1020	0,2704	0,2613
PT: Arthralgie	0,0010	0,7709	0,8856	0,0859	0,7379	0,7442	0,6917	0,6099	0,9342
PT: Myalgie	0,4315	0,9480	0,8856	0,1380	0,7379	0,4503	0,1742	0,5579	0,9342
PT: Schmerz in einer Extremität	0,7819	0,1490	0,9305	0,9881	0,6765	0,1407	0,3372	0,6605	0,9046
Schwere UE nach SOC/PT									
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0,5917	0,5917	0,5014	0,3418	0,6997	0,4557	0,4144	0,4949	0,6924

Endpunkt	Alter ^a	Geschlecht ^b	Abstammung ^c	Region ^d	Vorhergehende Behandlung mit Vyndaqel®/Diflunisal ^e	V30M-Mutation ^f	Krankheitsstadium ^g	Familiäre Amyloid- bedingte Kardiomyopathie Diagnose ^h	Kardiomyopathie ⁱ
Signifikante Interaktionen (p<0,05) sind hervorgehoben. a: Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre) b: Geschlecht (Männlich vs. Weiblich) c: Abstammung (Weiß vs. Andere) d: Region (Nordamerika vs. Europa vs. Andere) e: Vorhergehende Behandlung mit Vyndaqel® oder Diflunisal (Ja vs. Nein) f: V30M-Mutation (Ja vs. Nein) g: Krankheitsstadium (FAP-Stadium 1 vs. FAP-Stadium 2) h: Familiäre Amyloid-bedingte Kardiomyopathie-Diagnose (Ja vs. Nein) i: Kardiomyopathie (Ja vs. Nein) FAP: Familiäre Amyloid-Polyneuropathie; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; PT: <i>Preferred Term</i> nach MedDRA; SOC: <i>System Organ Class</i> nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; V30M: Valin30Methionin									

4.3.1.3.2.2 Subgruppenergebnisse - RCT

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

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

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

Alle Subgruppenanalysen, bei denen kein statistisch signifikanter Interaktionstest (p -Wert $\geq 0,05$) vorlag, werden in Anhang 4-G dargestellt. Bei der Verträglichkeit werden die Ergebnisse zu UE nach SOC und PT nur dann dargestellt, sofern der Behandlungsunterschied für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist.

Bei Vorliegen einer Effektmodifikation werden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte entsprechend der vorliegenden Operationalisierung gegenübergestellt und vergleichend beschrieben.

Hinsichtlich der Multiplizität des Testens ist zu beachten, dass sich bei insgesamt 139 Wirksamkeits-, sowie Sicherheitsanalysen und 9 Subgruppen, 1.251 medizinisch zu beurteilende Einzeltests ergeben. Wird nicht nach multiplem Testen adjustiert, ergeben sich dementsprechend 62,55 ($1.251 \cdot 0,05$) zu erwartende falsch-positive Testergebnisse. In der Studie NEURO-TTTransform zeigten sich für die betrachteten Subgruppen 47 signifikante Interaktionen, was weniger als den rein zufällig erwarteten Interaktionen entspricht. Daraus folgt die Notwendigkeit, Aussagen über vorliegende Effektmodifikationen mit Vorsicht und nicht im konfirmatorischen Sinne zu interpretieren. Bei der Interpretation der Subgruppenergebnisse werden neben der statistischen Signifikanz auch das Gesamtergebnis, die medizinische Rationale und die Größe der unterschiedlichen Effektschätzer

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

berücksichtigt. Bei Betrachtung der einzelnen Subgruppenmerkmale waren keine eindeutigen Muster zu erkennen, die auf eine Effektmodifikation durch eines der Merkmale hindeuten. Daher sind die für die gesamte Studienpopulation beobachteten Ergebnisse auch für alle Subgruppen gültig.

Für die Studie NEURO-TTRansform werden für alle Endpunkte für die folgenden präspezifizierten Merkmale Subgruppenanalysen durchgeführt:

- Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)
- Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)
- Abstammung (Weiß vs. Andere)
- Region (Nordamerika vs. Europa vs. Andere)
- Vorhergehende Behandlung mit Vyndaqel® oder Diflunisal (Ja vs. Nein)
- V30M-Mutation (Ja vs. Nein)
- Krankheitsstadium (FAP-Stadium 1 vs. FAP-Stadium 2)
- Familiäre Amyloid-bedingte Kardiomyopathie-Diagnose (Ja vs. Nein)
- Kardiomyopathie (Ja vs. Nein)

4.3.1.3.2.2.1 Morbidität – RCT

Konzentration des Serum-TTR

Tabelle 4-103: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Konzentration des Serum-TTR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 35

Subgruppe	Eplontersen N=144			Inotersen N=24			Eplontersen vs. Inotersen	
	Wert zu Baseline (g/L)	Wert zum Zeitpunkt der Erhebung (g/L)	Veränderung zu Baseline	Wert zu Baseline (g/L)	Wert zum Zeitpunkt der Erhebung (g/L)	Veränderung zu Baseline	LSM-Differenz ^a	Hedges'g
	N	N	N	N	N	N	[95%-KI]	[95%-KI]
	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	p-Wert	
Alter	0,0468							
<65 Jahre	100 0,23 (0,08)	96 0,04 (0,03)	96 -0,19 (0,08)	16 0,22 (0,07)	14 0,07 (0,06)	14 -0,14 (0,10)	-0,05 [-0,10; -0,01] 0,0140	-0,70 [-1,27; -0,12]
≥65 Jahre	44 0,21 (0,08)	43 0,03 (0,03)	43 -0,18 (0,07)	8 0,21 (0,07)	8 0,05 (0,06)	8 -0,16 (0,08)	-0,02 [-0,07; 0,04] 0,5286	-0,24 [-1,01; 0,54]
Geschlecht	0,0362							
Männlich	100 0,23 (0,07)	97 0,04 (0,03)	97 -0,19 (0,07)	16 0,21 (0,06)	14 0,06 (0,05)	14 -0,14 (0,07)	-0,06 [-0,10; -0,02] 0,0046	-0,81 [-1,38; -0,23]
Weiblich	44 0,21 (0,08)	42 0,03 (0,02)	42 -0,18 (0,08)	8 0,23 (0,09)	8 0,06 (0,07)	8 -0,17 (0,11)	-0,01 [-0,06; 0,05] 0,8799	-0,06 [-0,83; 0,72]
Region	0,0225							
Nordamerika	21 0,19 (0,06)	20 0,04 (0,03)	20 -0,15 (0,06)	5 0,16 (0,07)	5 0,04 (0,03)	5 -0,12 (0,09)	-0,03 [-0,10; 0,04] 0,3418	-0,46 [-1,50; 0,58]

Subgruppe	Eplontersen N=144			Inotersen N=24			Eplontersen vs. Inotersen	
	Wert zu Baseline (g/L)	Wert zum Zeitpunkt der Erhebung (g/L)	Veränderung zu Baseline	Wert zu Baseline (g/L)	Wert zum Zeitpunkt der Erhebung (g/L)	Veränderung zu Baseline	LSM-Differenz ^a	Hedges'g
	N MW (SD)	N MW (SD)	N MW (SD)	N MW (SD)	N MW (SD)	N MW (SD)	[95%-KI] p-Wert	[95%-KI]
Europa	54 0,23 (0,07)	52 0,04 (0,02)	52 -0,19 (0,07)	10 0,25 (0,07)	8 0,08 (0,07)	8 -0,16 (0,07)	-0,03 [-0,08; 0,03] 0,3095	-0,38 [-1,14; 0,38]
Andere	69 0,24 (0,08)	67 0,04 (0,03)	67 -0,20 (0,08)	9 0,22 (0,05)	9 0,06 (0,06)	9 -0,16 (0,11)	-0,05 [-0,10; 0,01] 0,0773	-0,62 [-1,34; 0,09]
Vorhergehende Behandlung mit Vyndaqel®/Diflunisal								<0,0001
Ja	100 0,24 (0,07)	99 0,04 (0,03)	99 -0,20 (0,07)	15 0,24 (0,06)	13 0,07 (0,07)	13 -0,16 (0,09)	-0,04 [-0,08; -0,00] 0,0481	-0,58 [-1,17; 0,01]
Nein	44 0,20 (0,07)	40 0,04 (0,03)	40 -0,15 (0,07)	9 0,18 (0,1)	9 0,05 (0,04)	9 -0,13 (0,08)	-0,02 [-0,07; 0,03] 0,3567	-0,33 [-1,08; 0,41]
V30M-Mutation								0,0011
Ja	85 0,24 (0,06)	81 0,04 (0,03)	81 -0,20 (0,07)	16 0,24 (0,06)	14 0,07 (0,07)	14 -0,17 (0,09)	-0,03 [-0,07; 0,01] 0,1426	-0,42 [-1,00; 0,16]
Nein	59 0,20 (0,08)	58 0,03 (0,03)	58 -0,17 (0,08)	8 0,17 (0,06)	8 0,06 (0,04)	8 -0,11 (0,06)	-0,06 [-0,11; -0,01] 0,0224	-0,85 [-1,62; -0,08]
Datenauswertung zu Woche 35 a: Berechnung mittels MMRM-Analyse.								

Subgruppe	Eplontersen N=144			Inotersen N=24			Eplontersen vs. Inotersen	
	Wert zu Baseline (g/L)	Wert zum Zeitpunkt der Erhebung (g/L)	Veränderung zu Baseline	Wert zu Baseline (g/L)	Wert zum Zeitpunkt der Erhebung (g/L)	Veränderung zu Baseline	LSM-Differenz ^a	Hedges'g
	N MW (SD)	N MW (SD)	N MW (SD)	N MW (SD)	N MW (SD)	N MW (SD)	[95%-KI] p-Wert	[95%-KI]
KI: Konfidenzintervall; LSM: <i>Least Squares Mean</i> ; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measures</i> ; MW: Mittelwert; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); SD: Standardabweichung; TTR: Transthyretin; V30M: Valin30Methionin								

Für die Konzentration des Serum-TTR zeigte sich für die mittlere Veränderung gegenüber dem Wert zu Baseline zu Woche 35 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Eplontersen (Tabelle 4-103).

- Subgruppenkategorie „Alter“, Subgruppe „<65 Jahre“ ($p=0,0140$), das Hedges'g ist ohne klinische Relevanz
- Subgruppenkategorie „Geschlecht“, Subgruppe „Männlich“ ($p=0,0046$), das Hedges'g ist ohne klinische Relevanz
- Subgruppenkategorie „Vorhergehende Behandlung mit Vyndaqel®/Diflunisal“, Subgruppe „Ja“ ($p=0,0481$), das Hedges'g ist ohne klinische Relevanz
- Subgruppenkategorie „V30M-Mutation“, Subgruppe „Nein“ ($p=0,0224$), das Hedges'g ist ohne klinische Relevanz

Für die anderen Subgruppen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-103).

Polyneuropathische Symptomatik gemessen anhand des NIS, des mNIS+7 und des NSC

Responderanalysen zur polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des NIS

Tabelle 4-104: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die polyneuropathische Symptomatik gemessen anhand des NIS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Verbesserung von <0 Punkten gegenüber Baseline zu Woche 35

Subgruppe	Eplontersen		Inotersen		Eplontersen vs. Inotersen		
	N	Responder n (%) ^a	N	Responder n (%) ^a	RR [95%-KI] p-Wert ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^d
NIS - Reflexe							
Abstammung							0,0402*
Weiß	112	18 (16,1)	19	3 (15,8)	1,02 [0,33; 3,12] 0,9753	1,02 [0,27; 3,87] 0,9753	0,3 [-17,5; 18,0] 0,9752
Andere	30	6 (20,0)	4	3 (75,0)	0,27 [0,11; 0,66] 0,0045	0,08 [0,01; 0,95] 0,0454	-55,0 [-99,8; -10,2] 0,0161
Datenauswertung zu Woche 35 Wenn ein Behandlungsarm null Ereignisse aufwies, erfolgte eine Nullzellenkorrektur für das RR und das OR. a: Responder waren Patient:innen mit einer Veränderung von <0 Punkten gegenüber Baseline. Patient:innen mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder gewertet.							

b: Das RR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurden berechnet anhand eines log-binominalen Regressionsmodells unter Berücksichtigung der Behandlung, Subgruppe und dem Interaktionsterm Subgruppe × Behandlung.

c: Das OR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurden berechnet anhand eines logistischen Regressionsmodells unter Berücksichtigung der Behandlung, Subgruppe und dem Interaktionsterm Subgruppe × Behandlung.

d: Die RD mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurden berechnet anhand einer Kovarianzanalyse unter Berücksichtigung der Behandlung, Subgruppe und dem Interaktionsterm Subgruppe × Behandlung.

KI: Konfidenzintervall; NIS: *Neuropathy Impairment Score*; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Für die polyneuropathische Symptomatik gemessen anhand des NIS zeigten sich in den Responderanalysen zur Verbesserung gegenüber dem Wert zu Baseline zu Woche 35 statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Eplontersen (Tabelle 4-104).

- NIS - Reflexe:
 - Subgruppenkategorie „Abstammung“, Subgruppe „Andere“ (RR=0,27; 95%-KI [0,11; 0,66]; p=0,0045)

Responderanalysen zur polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des mNIS+7

Tabelle 4-105: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die polyneuropathische Symptomatik gemessen anhand des mNIS+7 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Responderanalyse – Verschlechterung von >0 Punkten gegenüber Baseline zu Woche 35

Subgruppe	Eplontersen		Inotersen		Eplontersen vs. Inotersen		
	N	Responder n (%) ^a	N	Responder n (%) ^a	RR [95%-KI] p-Wert ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^d
mNIS+7 - Gesamt^e							
Familiäre Amyloid-bedingte Kardiomyopathie-Diagnose							0,0232
Ja	39	18 (46,2)	7	6 (85,7)	0,54 [0,34; 0,85] 0,0076	0,14 [0,02; 1,30] 0,0842	-39,6 [-69,8; -9,3] 0,0104
Nein	105	51 (48,6)	17	6 (35,3)	1,38 [0,70; 2,70] 0,3524	1,73 [0,60; 5,03] 0,3127	13,3 [-11,4; 37,9] 0,2910
mNIS+7 - Druck-Empfinden							
Krankheitsstadium							0,0112
FAP-Stadium 1	115	40 (34,8)	18	6 (33,3)	1,04 [0,52; 2,10] 0,9051	1,07 [0,37; 3,06] 0,9043	1,4 [-22,0; 24,9] 0,9036

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

Subgruppe	Eplontersen		Inotersen		Eplontersen vs. Inotersen		
	N	Responder n (%) ^a	N	Responder n (%) ^a	RR [95%-KI] p-Wert ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^d
FAP-Stadium 2	29	6 (20,7)	6	5 (83,3)	0,25 [0,11; 0,55] 0,0006	0,05 [0,01; 0,54] 0,0129	-62,6 [-95,9; -29,4] 0,0002
mNIS+7 - Hitzeschmerz-Empfinden							
Familiäre Amyloid-bedingte Kardiomyopathie-Diagnose							0,0015
Ja	39	12 (30,8)	7	5 (71,4)	0,43 [0,22; 0,84] 0,0129	0,18 [0,03; 1,05] 0,0565	-40,7 [-77,1; -4,2] 0,0289
Nein	105	38 (36,2)	17	1 (5,9)	6,15 [0,90; 41,90] 0,0634	9,08 [1,16; 71,14] 0,0358	30,3 [15,8; 44,8] <0,0001
Kardiomyopathie							0,0111
Ja	49	16 (32,7)	9	5 (55,6)	0,59 [0,29; 1,20] 0,1420	0,39 [0,09; 1,64] 0,1986	-22,9 [-57,9; 12,1] 0,1999
Nein	95	34 (35,8)	15	1 (6,7)	5,37 [0,79; 36,35] 0,0850	7,80 [0,98; 61,94] 0,0519	29,1 [13,2; 45,0] 0,0003
Datenauswertung zu Woche 35 Wenn ein Behandlungsarm null Ereignisse aufwies, erfolgte eine Nullzellenkorrektur für das RR und das OR. a: Responder waren Patient:innen mit einer Veränderung von >0 Punkten gegenüber Baseline. Patient:innen mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder gewertet. b: Das RR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurden berechnet anhand eines log-binominalen Regressionsmodells unter Berücksichtigung der Behandlung, Subgruppe und dem Interaktionsterm Subgruppe × Behandlung. c: Das OR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurden berechnet anhand eines logistischen Regressionsmodells unter Berücksichtigung der Behandlung, Subgruppe und dem Interaktionsterm Subgruppe × Behandlung. d: Die RD mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurden berechnet anhand einer Kovarianzanalyse unter Berücksichtigung der Behandlung, Subgruppe und dem Interaktionsterm Subgruppe × Behandlung. e: Der „mNIS+7 - Gesamt“ setzt sich aus NIS und den Werten für die zusätzlichen Komponenten des m+7 zusammen. KI: Konfidenzintervall; mNIS+7: <i>Modified Neuropathy Impairment Score +7</i>; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko							

Für die polyneuropathische Symptomatik gemessen anhand des mNIS+7 zeigten sich in den Responderanalysen zur Verschlechterung gegenüber dem Wert zu Baseline zu Woche 35 statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Eplontersen (Tabelle 4-105).

- mNIS+7 - Gesamtwert:
 - Subgruppenkategorie „Familiäre Amyloid-bedingte Kardiomyopathie-Diagnose“, Subgruppe „Ja“ (RR=0,54; 95%-KI [0,34; 0,85]; p=0,0076)
- mNIS+7 - Druck-Empfinden:
 - Subgruppenkategorie „Krankheitsstadium“, Subgruppe „FAP-Stadium 2“ (RR=0,25; 95%-KI [0,11; 0,55]; p=0,0006)
- mNIS+7 - Hitzeschmerz-Empfinden:
 - Subgruppenkategorie „Familiäre Amyloid-bedingte Kardiomyopathie-Diagnose“, Subgruppe „Ja“ (RR=0,43; 95%-KI [0,22; 0,84]; p=0,0129)

Für die Subgruppenkategorie „Kardiomyopathie“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für das RR (Tabelle 4-105).

Responderanalysen zur polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des NSC

Tabelle 4-106: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die polyneuropathische Symptomatik gemessen anhand des NSC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel:
Responderanalyse – Verbesserung von $\geq 15\%$ der Skalenspannweite gegenüber Baseline zu Woche 35

Subgruppe	Eplontersen		Inotersen		Eplontersen vs. Inotersen		
	N	Responder n (%) ^a	N	Responder n (%) ^a	RR [95%-KI] p-Wert ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^d
NSC - Sensorische Symptome (Parästhesie, Überempfindlichkeit)							
Alter					0,0104		
<65 Jahre	100	24 (24,0)	16	0 (0,0)	8,25 [0,53; 129,32] 0,1330	10,57 [0,61; 182,72] 0,1049	25,3 [-24,5; 75,0] 0,3196
≥ 65 Jahre	44	4 (9,1)	8	2 (25,0)	0,36 [0,08; 1,66] 0,1924	0,30 [0,05; 2,01] 0,2147	-15,1 [-47,7; 17,4] 0,3619
Krankheitsstadium					0,0249		
FAP-Stadium 1	115	27 (23,5)	18	1 (5,6)	4,23 [0,61; 29,21] 0,1439	5,22 [0,66; 41,02] 0,1165	17,9 [4,8; 31,0] 0,0074
FAP-Stadium 2	29	1 (3,4)	6	1 (16,7)	0,21 [0,02; 2,87] 0,2401	0,18 [0,01; 3,35] 0,2493	-13,2 [-43,8; 17,3] 0,3964
NSC - Autonome Symptome (Gastrointestinal/Harninkontinenz)							
V30M-Mutation					0,0425		
Ja	85	16 (18,8)	16	0 (0,0)	6,52 [0,41; 103,58] 0,1837	7,83 [0,45; 137,38] 0,1589	20,3 [-29,4; 70,1] 0,4233
Nein	59	3 (5,1)	8	1 (12,5)	0,41 [0,05; 3,46] 0,4099	0,38 [0,03; 4,12] 0,4223	-7,1 [-33,9; 19,8] 0,6054
Datenauswertung zu Woche 35 Wenn ein Behandlungsarm null Ereignisse aufwies, erfolgte eine Nullzellenkorrektur für das RR und das OR. a: Responder waren Patient:innen mit einer Veränderung von <0 Punkten gegenüber Baseline. Patient:innen mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder gewertet. b: Das RR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurden berechnet anhand eines log-binominalen Regressionsmodells unter Berücksichtigung der Behandlung, Subgruppe und dem Interaktionsterm Subgruppe $\times$ Behandlung.							

c: Das OR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurden berechnet anhand eines logistischen Regressionsmodells unter Berücksichtigung der Behandlung, Subgruppe und dem Interaktionsterm Subgruppe × Behandlung.

d: Die RD mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurden berechnet anhand einer Kovarianzanalyse unter Berücksichtigung der Behandlung, Subgruppe und dem Interaktionsterm Subgruppe × Behandlung.

KI: Konfidenzintervall; NSC: *Neuropathy Symptom and Change*; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; V30M: Valin30Methionin

Für die polyneuropathische Symptomatik gemessen anhand des NSC zeigte sich in den Responderanalysen zur Verbesserung gegenüber dem Wert zu Baseline zu Woche 35 für keine der Subgruppen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-106).

Mittlere Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des NSC

Tabelle 4-107: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die polyneuropathische Symptomatik gemessen anhand des NSC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 35

Subgruppe	Eplontersen N=144			Inotersen N=24			Eplontersen vs. Inotersen	
	Wert zu Baseline	Wert zum Zeitpunkt der Erhebung	Veränderung zu Baseline	Wert zu Baseline	Wert zum Zeitpunkt der Erhebung	Veränderung zu Baseline	LSM-Differenz ^a	Hedges'g
	N MW (SD)	N MW (SD)	N MW (SD)	N MW (SD)	N MW (SD)	N MW (SD)	[95%-KI] p-Wert	[95%-KI]
NSC - Gesamt								
Vorhergehende Behandlung mit Vyndaqel®/Diflunisal								0,0483
Ja	100 23,5 (11,4)	99 22,9 (12,1)	99 -0,38 (7,50)	15 20,8 (11,2)	11 22,3 (15,2)	11 3,59 (5,94)	-3,97 [-8,36; 0,53] 0,0831	-0,55 [-1,18; 0,08]
Nein	44 22,3 (14,6)	42 22,5 (14,6)	42 1,21 (6,87)	9 20,3 (9,7)	8 16,9 (10,5)	8 -1,94 (5,23)	3,15 [-2,30; 8,61] 0,2556	0,43 [-0,35; 1,21]
V30M-Mutation								0,0490
Ja	85 25,7 (11,2)	83 24,3 (10,9)	83 -1,08 (6,15)	16 23,2 (9,7)	12 24,8 (12,7)	12 2,83 (6,25)	-3,91 [-8,24; 0,42] 0,0762	-0,55 [-1,17; 0,07]
Nein	59 19,5 (13,2)	58 20,6 (14,9)	58 1,78 (8,53)	8 15,5 (10,6)	7 11,7 (10,7)	7 -1,43 (5,43)	3,20 [-2,40; 8,81] 0,2608	0,45 [-0,36; 1,25]

Subgruppe	Eplontersen N=144			Inotersen N=24			Eplontersen vs. Inotersen	
	Wert zu Baseline	Wert zum Zeitpunkt der Erhebung	Veränderung zu Baseline	Wert zu Baseline	Wert zum Zeitpunkt der Erhebung	Veränderung zu Baseline	LSM-Differenz ^a	Hedges'g
	N MW (SD)	N MW (SD)	N MW (SD)	N MW (SD)	N MW (SD)	N MW (SD)	[95%-KI] p-Wert	[95%-KI]
NSC - Sensorische Symptome (Parästhesie, Überempfindlichkeit)								
V30M-Mutation								0,0195
Ja	85 7,0 (3,5)	83 5,6 (3,7)	83 -1,41 (2,96)	16 6,5 (3,5)	12 6,3 (3,7)	12 0,54 (3,11)	-1,95 [-3,66; -0,24] 0,0257	-0,69 [-1,31; -0,07]
Nein	59 5,5 (3,6)	58 5,0 (3,5)	58 -0,32 (2,59)	8 4,5 (2,7)	7 2,4 (1,7)	7 -1,71 (1,87)	1,40 [-0,82; 3,61] 0,2156	0,49 [-0,31; 1,30]
Kardiomyopathie								0,0375
Ja	49 6,4 (3,5)	48 6,2 (3,8)	48 -0,13 (2,45)	9 5,8 (2,9)	8 4,8 (3,3)	8 -1,25 (2,67)	1,12 [-0,99; 3,24] 0,2951	0,40 [-0,37; 1,17]
Nein	95 6,4 (3,7)	93 5,0 (3,5)	93 -1,39 (2,96)	15 5,8 (3,7)	11 5,0 (3,9)	11 0,41 (2,95)	-1,80 [-3,57; -0,04] 0,0456	-0,64 [-1,28; 0,00]
NSC - Autonome Symptome (Andere als Gastrointestinal/ Harninkontinenz)								
Vorhergehende Behandlung mit Vyndaqel®/Diflunisal								0,0231
Ja	100 3,8 (3,2)	99 4,0 (3,0)	99 0,25 (2,49)	15 4,1 (3,0)	11 4,9 (4,2)	11 1,27 (2,08)	-1,02 [-2,61; 0,57] 0,2076	-0,40 [-1,03; 0,23]

Subgruppe	Eplontersen N=144			Inotersen N=24			Eplontersen vs. Inotersen	
	Wert zu Baseline	Wert zum Zeitpunkt der Erhebung	Veränderung zu Baseline	Wert zu Baseline	Wert zum Zeitpunkt der Erhebung	Veränderung zu Baseline	LSM-Differenz ^a	Hedges'g
	N MW (SD)	N MW (SD)	N MW (SD)	N MW (SD)	N MW (SD)	N MW (SD)	[95%-KI] p-Wert	[95%-KI]
Nein	44 3,4 (3,3)	42 4,3 (3,3)	42 0,95 (2,91)	9 4,5 (3,0)	8 3,6 (3,5)	8 -0,94 (1,08)	1,89 [-0,04; 3,82] 0,0553	0,73 [-0,06; 1,52]
Datenauswertung zu Woche 35 a: Berechnung mittels ANCOVA mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren. ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> ; KI: Konfidenzintervall; LSM: <i>Least Squares Mean</i> ; MW: Mittelwert; NSC: <i>Neuropathy Symptom and Change</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); SD: Standardabweichung; V30M: Valin30Methionin								

Für die polyneuropathische Symptomatik gemessen anhand des NSC zeigte sich für die mittlere Veränderung gegenüber dem Wert zu Baseline zu Woche 35 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Eplontersen (Tabelle 4-107).

- NSC - Sensorische Symptome (Parästhesie, Überempfindlichkeit):
 - Subgruppenkategorie „V30M-Mutation“, Subgruppe „Ja“ ($p=0,0257$), das Hedges'g ist ohne klinische Relevanz
 - Subgruppenkategorie „Kardiomyopathie“, Subgruppe „Nein“ ($p=0,0456$), das Hedges'g ist ohne klinische Relevanz

Für die anderen Subgruppen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-107).

Mobilität gemessen anhand des 10MWT**Responderanalysen zur Mobilität gemessen anhand des 10MWT**

Tabelle 4-108: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Mobilität gemessen anhand des 10MWT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Responderanalyse – Verbesserung von >0 m/s gegenüber Baseline zu Woche 37

Subgruppe	Eplontersen		Inotersen		Eplontersen vs. Inotersen		
	N	Responder n (%) ^a	N	Responder n (%) ^a	RR [95%-KI] p-Wert ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^d
10MWT - Langsames Gehen							
Vorhergehende Behandlung mit Vyndaqel®/Diflunisal							0,0428
Ja	100	40 (40,0)	15	9 (60,0)	0,67 [0,41; 1,08] 0,0963	0,44 [0,15; 1,35] 0,1513	-20,0 [-46,6; 6,6] 0,1404
Nein	44	21 (47,7)	9	2 (22,2)	2,15 [0,61; 7,58] 0,2347	3,20 [0,60; 17,13] 0,1751	25,5 [-5,4; 56,4] 0,1058
Datenauswertung zu Woche 37 Wenn ein Behandlungsarm null Ereignisse aufwies, erfolgte eine Nullzellenkorrektur für das RR und das OR. a: Responder waren Patient:innen mit einer Veränderung von >0 m/s gegenüber Baseline. Patient:innen mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder gewertet. b: Das RR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurden berechnet anhand eines log-binominalen Regressionsmodells unter Berücksichtigung der Behandlung, Subgruppe und dem Interaktionsterm Subgruppe × Behandlung. c: Das OR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurden berechnet anhand eines logistischen Regressionsmodells unter Berücksichtigung der Behandlung, Subgruppe und dem Interaktionsterm Subgruppe × Behandlung. d: Die RD mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurden berechnet anhand einer Kovarianzanalyse unter Berücksichtigung der Behandlung, Subgruppe und dem Interaktionsterm Subgruppe × Behandlung. 10MWT: 10-Meter Walk Test; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko							

Tabelle 4-109: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Mobilität gemessen anhand des 10MWT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Responderanalyse – Verschlechterung von <0 m/s gegenüber Baseline zu Woche 37

Subgruppe	Eplontersen		Inotersen		Eplontersen vs. Inotersen		
	N	Responder n (%) ^a	N	Responder n (%) ^a	RR [95%-KI] p-Wert ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^d
10MWT - Langsames Gehen							
Vorhergehende Behandlung mit Vyndaqel®/Diflunisal							0,0112
Ja	100	53 (53,0)	15	3 (20,0)	2,65 [0,95; 7,41] 0,0634	4,51 [1,20; 16,96] 0,0258	33,0 [10,5; 55,5] 0,0040
Nein	44	19 (43,2)	9	6 (66,7)	0,65 [0,37; 1,15] 0,1374	0,38 [0,08; 1,72] 0,2088	-23,5 [-57,6; 10,6] 0,1771
10MWT - Schnelles Gehen							
Familiäre Amyloid-bedingte Kardiomyopathie-Diagnose							0,0243
Ja	39	14 (35,9)	7	5 (71,4)	0,50 [0,27; 0,94] 0,0320	0,22 [0,04; 1,31] 0,0967	-35,5 [-72,2; 1,2] 0,0577
Nein	105	50 (47,6)	17	5 (29,4)	1,62 [0,75; 3,47] 0,2160	2,18 [0,72; 6,63] 0,1689	18,2 [-5,5; 41,9] 0,1317
Kardiomyopathie							0,0208
Ja	49	18 (36,7)	9	6 (66,7)	0,55 [0,31; 0,99] 0,0478	0,29 [0,06; 1,30] 0,1067	-29,9 [-63,6; 3,7] 0,0810
Nein	95	46 (48,4)	15	4 (26,7)	1,82 [0,76; 4,31] 0,1762	2,58 [0,77; 8,68] 0,1254	21,8 [-2,8; 46,3] 0,0822
Datenauswertung zu Woche 35 Wenn ein Behandlungsarm null Ereignisse aufwies, erfolgte eine Nullzellenkorrektur für das RR und das OR. a: Responder waren Patient:innen mit einer Veränderung von <0 m/s gegenüber Baseline. Patient:innen mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder gewertet. b: Das RR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurden berechnet anhand eines log-binominalen Regressionsmodells unter Berücksichtigung der Behandlung, Subgruppe und dem Interaktionsterm Subgruppe × Behandlung. c: Das OR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurden berechnet anhand eines logistischen Regressionsmodells unter Berücksichtigung der Behandlung, Subgruppe und dem Interaktionsterm Subgruppe × Behandlung.							

d: Die RD mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurden berechnet anhand einer Kovarianzanalyse unter Berücksichtigung der Behandlung, Subgruppe und dem Interaktionsterm Subgruppe × Behandlung.
10MWT: 10-Meter Walk Test; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Für die Mobilität gemessen anhand des 10MWT zeigte sich in der Responderanalyse zur Verschlechterung gegenüber dem Wert zu Baseline zu Woche 37 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Eplontersen (Tabelle 4-109).

- 10MWT - Schnelles Gehen:
 - Subgruppenkategorie „Familiäre Amyloid-bedingte Kardiomyopathie-Diagnose“, Subgruppe „Ja“ (RR=0,50; 95%-KI [0,27; 0,94]; p=0,0320)
 - Subgruppenkategorie „Kardiomyopathie“, Subgruppe „Ja“ (RR=0,55; 95%-KI [0,31; 0,99]; p=0,0478)

Für die anderen Subgruppen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für das RR (Tabelle 4-108 und Tabelle 4-109).

Autonome Funktionsbeeinträchtigung gemessen anhand des COMPASS-31**Responderanalysen zur autonomen Funktionsbeeinträchtigung gemessen anhand des COMPASS-31**

Tabelle 4-110: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für autonome Funktionsbeeinträchtigung gemessen anhand des COMPASS-31 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Responderanalyse – Verbesserung von $\geq 15\%$ der Skalenspannweite gegenüber Baseline zu Woche 37

Subgruppe	Eplontersen		Inotersen		Eplontersen vs. Inotersen		
	N	Responder n (%) ^a	N	Responder n (%) ^a	RR [95%-KI] p-Wert ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^d
COMPASS-31 - Gesamt							
Vorhergehende Behandlung mit Vyndaqel®/Diflunisal							0,0494
Ja	100	5 (5,0)	15	0 (0,0)	1,74 [0,10; 30,02] 0,7022	1,79 [0,09; 33,92] 0,6996	7,2 [-43,8; 58,1] 0,7827
Nein	44	0 (0,0)	9	2 (22,2)	0,04 [0,00; 0,86] 0,0391	0,03 [0,00; 0,77] 0,0340	-23,6 [-64,5; 17,3] 0,2588
Krankheitsstadium							0,0189
FAP-Stadium 1	115	5 (4,3)	18	0 (0,0)	1,80 [0,10; 31,28] 0,6860	1,84 [0,10; 34,72] 0,6836	4,3 [-42,0; 50,7] 0,8541
FAP-Stadium 2	29	0 (0,0)	6	2 (33,3)	0,05 [0,00; 0,87] 0,0399	0,03 [0,00; 0,74] 0,0323	-33,3 [-85,7; 19,1] 0,2126
Datenauswertung zu Woche 35 Wenn ein Behandlungsarm null Ereignisse aufwies, erfolgte eine Nullzellenkorrektur für das RR und das OR. a: Responder waren Patient:innen mit einer Veränderung gegenüber Baseline über der Skalenspannweite von $\geq 15\%$. Patient:innen mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder gewertet. b: Das RR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurden berechnet anhand eines log-binominalen Regressionsmodells unter Berücksichtigung der Behandlung, Subgruppe und dem Interaktionsterm Subgruppe $\times$ Behandlung. c: Das OR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurden berechnet anhand eines logistischen Regressionsmodells unter Berücksichtigung der Behandlung, Subgruppe und dem Interaktionsterm Subgruppe $\times$ Behandlung. d: Die RD mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurden berechnet anhand einer Kovarianzanalyse unter Berücksichtigung der Behandlung, Subgruppe und dem Interaktionsterm Subgruppe $\times$ Behandlung. COMPASS-31: <i>Composite Autonomic Symptom Score-31</i> ; FAP: Familiäre Amyloid-Polyneuropathie; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko							

Tabelle 4-111: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für autonome Funktionsbeeinträchtigung gemessen anhand des COMPASS-31 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Responderanalyse – Verschlechterung von $\geq 15\%$ der Skalenspannweite gegenüber Baseline zu Woche 37

Subgruppe	Eplontersen		Inotersen		Eplontersen vs. Inotersen		
	N	Responder n (%) ^a	N	Responder n (%) ^a	RR [95%-KI] p-Wert ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^d
COMPASS-31 - Pupillenmotorik							
Geschlecht					0,0049		
Männlich	100	39 (39,0)	16	3 (18,8)	2,08 [0,73; 5,94] 0,1712	2,77 [0,74; 10,35] 0,1297	20,3 [-1,1; 41,6] 0,0634
Weiblich	44	14 (31,8)	8	6 (75,0)	0,42 [0,24; 0,76] 0,0043	0,16 [0,03; 0,87] 0,0341	-43,2 [-76,2; -10,2] 0,0104
Datenauswertung zu Woche 37 Wenn ein Behandlungsarm null Ereignisse aufwies, erfolgte eine Nullzellenkorrektur für das RR und das OR. a: Responder waren Patient:innen mit einer Veränderung gegenüber Baseline über der Skalenspannweite von $\geq 15\%$. Patient:innen mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder gewertet. b: Das RR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurden berechnet anhand eines log-binominalen Regressionsmodells unter Berücksichtigung der Behandlung, Subgruppe und dem Interaktionsterm Subgruppe $\times$ Behandlung. c: Das OR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurden berechnet anhand eines logistischen Regressionsmodells unter Berücksichtigung der Behandlung, Subgruppe und dem Interaktionsterm Subgruppe $\times$ Behandlung. d: Die RD mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurden berechnet anhand einer Kovarianzanalyse unter Berücksichtigung der Behandlung, Subgruppe und dem Interaktionsterm Subgruppe $\times$ Behandlung. COMPASS-31: <i>Composite Autonomic Symptom Score-31</i> ; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko							

Für die autonome Funktionsbeeinträchtigung gemessen anhand des COMPASS-31 zeigte sich in der Responderanalyse zur Verbesserung gegenüber dem Wert zu Baseline zu Woche 37 ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Eplontersen (Tabelle 4-110).

- COMPASS-31 - Gesamtwert:

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

- Subgruppenkategorie „Vorhergehende Behandlung mit Vyndaqel®/Diflunisal“, Subgruppe „Nein“ (RR=0,04; 95%-KI [0,002; 0,86]; p=0,0391)
- Subgruppenkategorie „Krankheitsstadium“, Subgruppe „FAP-Stadium 2“ (RR=0,05; 95%-KI [0,003; 0,87]; p=0,0399)

In der Responderanalyse zur Verschlechterung gegenüber dem Wert zu Baseline zu Woche 37 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Eplontersen (Tabelle 4-111).

- COMPASS-31 Pupillenmotorik:
 - Subgruppenkategorie „Geschlecht“, Subgruppe „Weiblich“ (RR=0,42; 95%-KI [0,24; 0,76]; p=0,0043)

Mittlere Veränderung der autonomen Funktionsbeeinträchtigung gemessen anhand des COMPASS-31 im Vergleich zu Baseline

Tabelle 4-112: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für autonome Funktionsbeeinträchtigung gemessen anhand des COMPASS-31 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 37

Subgruppe	Eplontersen N=144			Inotersen N=24			Eplontersen vs. Inotersen	
	Wert zu Baseline	Wert zum Zeitpunkt der Erhebung	Veränderung zu Baseline	Wert zu Baseline	Wert zum Zeitpunkt der Erhebung	Veränderung zu Baseline	LSM-Differenz ^a	Hedges'g
	N MW (SD)	N MW (SD)	N MW (SD)	N MW (SD)	N MW (SD)	N MW (SD)	[95%-KI] p-Wert	[95%-KI]
COMPASS-31 - Gesamt								
Geschlecht								0,0189
Männlich	100 18,6 (11,2)	98 16,7 (9,4)	98 -1,42 (6,67)	16 18,5 (8,5)	13 16,8 (10,3)	13 -2,46 (8,59)	1,04 [-3,04; 5,12] 0,6143	0,15 [-0,44; 0,73]
Weiblich	43 22,6 (12,3)	43 17,6 (10,9)	42 -4,52 (7,26)	8 19,6 (12,8)	8 22,1 (14,3)	8 2,50 (6,93)	-7,02 [-12,36; -1,69] 0,0102	-0,99 [-1,79; - 0,19]
COMPASS-31 - Sekretomotorik								
Geschlecht								0,0243
Männlich	100 1,5 (1,7)	98 1,4 (1,4)	98 -0,05 (1,31)	16 2,1 (1,9)	13 2,1 (1,6)	13 -0,08 (1,04)	0,03 [-0,76; 0,81] 0,9480	0,02 [-0,57; 0,60]
Weiblich	43 2,4 (1,7)	43 1,4 (1,5)	42 -0,83 (1,50)	8 1,1 (1,1)	8 1,8 (1,9)	8 0,63 (1,30)	-1,46 [-2,48; -0,43] 0,0055	-1,07 [-1,88; - 0,26]

Subgruppe	Eplontersen N=144			Inotersen N=24			Eplontersen vs. Inotersen	
	Wert zu Baseline	Wert zum Zeitpunkt der Erhebung	Veränderung zu Baseline	Wert zu Baseline	Wert zum Zeitpunkt der Erhebung	Veränderung zu Baseline	LSM-Differenz ^a	Hedges'g
	N MW (SD)	N MW (SD)	N MW (SD)	N MW (SD)	N MW (SD)	N MW (SD)	[95%-KI] p-Wert	[95%-KI]
COMPASS-31 - Blase								
Alter	0,0500							
<65 Jahre	99 2,1 (2,6)	98 1,8 (2,3)	97 -0,27 (1,39)	16 0,7 (1,0)	14 1,1 (1,6)	14 0,43 (1,02)	-0,70 [-1,53; 0,14] 0,1006	-0,47 [-1,04; 0,10]
≥65 Jahre	44 1,0 (1,4)	43 1,3 (1,6)	43 0,33 (1,82)	8 1,5 (1,4)	7 1,0 (1,3)	7 -0,43 (0,79)	0,75 [-0,43; 1,94] 0,2116	0,50 [-0,32; 1,33]
Datenauswertung zu Woche 37 a: Berechnung mittels ANCOVA mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren. ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> ; COMPASS-31: <i>Composite Autonomic Symptom Score-31</i> ; KI: Konfidenzintervall; LSM: <i>Least Squares Mean</i> ; MW: Mittelwert; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); SD: Standardabweichung								

Für die autonome Funktionsbeeinträchtigung gemessen anhand des COMPASS-31 zeigte sich für die mittlere Veränderung gegenüber dem Wert zu Baseline zu Woche 37 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Eplontersen (Tabelle 4-112).

- COMPASS-31 - Gesamt:
 - Subgruppenkategorie „Geschlecht“, Subgruppe „Weiblich“ ($p=0,0102$), das Hedges'g ist ohne klinische Relevanz
- COMPASS-31 - Sekretomotorik:
 - Subgruppenkategorie „Geschlecht“, Subgruppe „Weiblich“ ($p=0,0055$), das Hedges'g ist klinisch relevant (95%-KI [-1,88; -0,26])

Für die anderen Subgruppen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-112).

Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS und des PGI-C**Mittlere Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS im Vergleich zu Baseline**

Tabelle 4-113: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den allgemeinen Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 37

Subgruppe	Eplontersen N=144			Inotersen N=24			Eplontersen vs. Inotersen	
	Wert zu Baseline	Wert zum Zeitpunkt der Erhebung	Veränderung zu Baseline	Wert zu Baseline	Wert zum Zeitpunkt der Erhebung	Veränderung zu Baseline	LSM-Differenz ^a	Hedges'g
	N MW (SD)	N MW (SD)	N MW (SD)	N MW (SD)	N MW (SD)	N MW (SD)	[95%-KI] p-Wert	[95%-KI]
EQ-5D VAS								
Familiäre Amyloid-bedingte Kardiomyopathie-Diagnose								0,0292
Ja	35 57,9 (22,7)	38 62,2 (18,4)	34 2,94 (15,04)	7 65,7 (14,3)	7 56,4 (18,9)	6 -10,83 (15,94)	13,77 [2,10; 25,45] 0,0211	1,01 [0,08; 1,94]
Nein	104 66,4 (16,5)	102 69,6 (15,0)	101 2,92 (13,03)	17 60,8 (18,0)	14 68,4 (14,3)	13 4,77 (9,12)	-1,85 [-9,62; 5,92] 0,6389	-0,14 [-0,72; 0,45]
Kardiomyopathie								0,0338
Ja	45 58,6 (21,6)	47 62,6 (18,5)	43 2,56 (15,64)	9 61,7 (15,2)	8 54,4 (18,4)	6 -10,83 (15,94)	13,39 [1,90; 24,88] 0,0226	0,99 [0,09; 1,89]
Nein	94 66,9 (16,3)	93 70,1 (14,5)	92 3,10 (12,47)	15 62,5 (18,3)	13 68,5 (12,6)	13 4,77 (9,12)	-1,67 [-9,48; 6,14] 0,6730	-0,12 [-0,71; 0,46]

Datenauswertung zu Woche 37

a: Berechnung mittels ANCOVA mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren.

ANCOVA: *Analysis of Covariance*; EQ-5D VAS: *EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale*; KI: Konfidenzintervall; LSM: *Least Squares Mean*;

MW: Mittelwert; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*); SD: Standardabweichung

Für den allgemeinen Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS zeigte sich für die mittlere Veränderung gegenüber dem Wert zu Baseline zu Woche 37 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Eplontersen (Tabelle 4-113).

- EQ-5D VAS:
 - Subgruppenkategorie „Amyloid-bedingte Kardiomyopathie-Diagnose“, Subgruppe „Ja“ (p=0,0211), das Hedges'g ist ohne klinische Relevanz
 - Subgruppenkategorie „Kardiomyopathie“, Subgruppe „Ja“ (p=0,0226), das Hedges'g ist ohne klinische Relevanz

Responderanalysen zum allgemeinen Gesundheitszustand gemessen anhand des PGI-C

Tabelle 4-114: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den allgemeinen Gesundheitszustand gemessen anhand des PGI-C aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Responderanalyse – Verbesserung gegenüber Baseline zu Woche 37

Subgruppe	Eplontersen		Inotersen		Eplontersen vs. Inotersen		
	N	Responder n (%) ^a	N	Responder n (%) ^a	RR [95%-KI] p-Wert ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^d
PGI-C							
V30M-Mutation					0,0123		
Ja	85	48 (56,5)	16	3 (18,8)	3,01 [1,07; 8,49] 0,0372	5,62 [1,49; 21,18] 0,0107	37,7 [15,9; 59,6] 0,0007
Nein	59	22 (37,3)	8	4 (50,0)	0,75 [0,35; 1,61] 0,4540	0,59 [0,13; 2,62] 0,4920	-12,7 [-49,5; 24,1] 0,4981
Datenauswertung zu Woche 37 Wenn ein Behandlungsarm null Ereignisse aufwies, erfolgte eine Nullzellenkorrektur für das RR und das OR. a: Responder waren Patient:innen mit einer Angabe von „viel besser“ oder „ein wenig besser“ gegenüber Baseline. Patient:innen mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder gewertet. b: Das RR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurden berechnet anhand eines log-binominalen Regressionsmodells unter Berücksichtigung der Behandlung, Subgruppe und dem Interaktionsterm Subgruppe × Behandlung. c: Das OR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurden berechnet anhand eines logistischen Regressionsmodells unter Berücksichtigung der Behandlung, Subgruppe und dem Interaktionsterm Subgruppe × Behandlung. d: Die RD mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurden berechnet anhand einer Kovarianzanalyse unter Berücksichtigung der Behandlung, Subgruppe und dem Interaktionsterm Subgruppe × Behandlung.							

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; PGI-C: *Patient Global Impression of Change*; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*); RR: Relatives Risiko; V30M: Valin30Methionin

Für den allgemeinen Gesundheitszustand gemessen anhand des PGI-C zeigte sich in der Responderanalyse zur Verbesserung gegenüber dem Wert zu Baseline zu Woche 37 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Eplontersen (Tabelle 4-114).

- PGI-C:
 - Subgruppenkategorie „V30M-Mutation“, Subgruppe „Ja“ (RR= 3,01; 95% KI [1,07; 8,49]; p=0,0372)

4.3.1.3.2.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk QoL-DN und des SF-36

Responderanalysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk QoL-DN

Tabelle 4-115: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk QoL-DN aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Responderanalyse – Verbesserung von $\geq 15\%$ der Skalenspannweite gegenüber Baseline zu Woche 35

Subgruppe	Eplontersen		Inotersen		Eplontersen vs. Inotersen		
	N	Responder n (%) ^a	N	Responder n (%) ^a	RR [95%-KI] p-Wert ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^d
Norfolk QoL-DN - Gesamt							
V30M-Mutation	0,0124						
Ja	85	14 (16,5)	16	0 (0,0)	5,73 [0,36; 91,55] 0,2168	6,69 [0,38; 117,98] 0,1942	18,1 [-31,6; 67,8] 0,4756
Nein	59	2 (3,4)	8	2 (25,0)	0,14 [0,02; 0,83] 0,0310	0,11 [0,01; 0,89] 0,0386	-20,6 [-52,4; 11,2] 0,2047

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

Subgruppe	Eplontersen		Inotersen		Eplontersen vs. Inotersen		
	N	Responder n (%) ^a	N	Responder n (%) ^a	RR [95%-KI] p-Wert ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^d
Norfolk QoL-DN - Physische Funktion/Große Nervenfasern-Neuropathie							
Vorhergehende Behandlung mit Vyndaqel®/Diflunisal							0,0220
Ja	100	20 (20,0)	15	0 (0,0)	6,50 [0,41; 102,15] 0,1832	7,89 [0,45; 137,52] 0,1565	21,5 [-29,8; 72,7] 0,4120
Nein	44	9 (20,5)	9	4 (44,4)	0,46 [0,18; 1,17] 0,1036	0,32 [0,07; 1,45] 0,1394	-22,8 [-57,7; 12,0] 0,1990
V30M-Mutation							0,0103
Ja	85	22 (25,9)	16	1 (6,3)	4,14 [0,60; 28,57] 0,1493	5,24 [0,65; 42,00] 0,1190	19,6 [4,6; 34,7] 0,0107
Nein	59	7 (11,9)	8	3 (37,5)	0,32 [0,10; 0,98] 0,0465	0,22 [0,04; 1,15] 0,0731	-25,6 [-60,2; 8,9] 0,1458
Datenauswertung zu Woche 35 Wenn ein Behandlungsarm null Ereignisse aufwies, erfolgte eine Nullzellenkorrektur für das RR und das OR. a: Responder waren Patient:innen mit einer Veränderung gegenüber Baseline über der Skalenspannweite von $\geq 15\%$. Patient:innen mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder gewertet. b: Das RR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurden berechnet anhand eines log-binominalen Regressionsmodells unter Berücksichtigung der Behandlung, Subgruppe und dem Interaktionsterm Subgruppe $\times$ Behandlung. c: Das OR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurden berechnet anhand eines logistischen Regressionsmodells unter Berücksichtigung der Behandlung, Subgruppe und dem Interaktionsterm Subgruppe $\times$ Behandlung. d: Die RD mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurden berechnet anhand einer Kovarianzanalyse unter Berücksichtigung der Behandlung, Subgruppe und dem Interaktionsterm Subgruppe $\times$ Behandlung. KI: Konfidenzintervall; Norfolk QoL-DN: <i>Norfolk Quality of Life - Diabetic Neuropathy</i>; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; V30M: Valin30Methionin							

Tabelle 4-116: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk QoL-DN aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Responderanalyse – Verschlechterung von $\geq 15\%$ der Skalenspannweite gegenüber Baseline zu Woche 35

Subgruppe	Eplontersen		Inotersen		Eplontersen vs. Inotersen		
	N	Responder n (%) ^a	N	Responder n (%) ^a	RR [95%-KI] p-Wert ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^d
Norfolk QoL-DN - Autonominische Neuropathie							
Alter	0,0246						
<65 Jahre	100	17 (17,0)	16	2 (12,5)	1,36 [0,35; 5,34] 0,6593	1,43 [0,30; 6,90] 0,6530	4,5 [-13,3; 22,3] 0,6202
≥ 65 Jahre	44	4 (9,1)	8	4 (50,0)	0,18 [0,06; 0,58] 0,0041	0,10 [0,02; 0,56] 0,0089	-40,9 [-76,6; -5,2] 0,0246
Datenauswertung zu Woche 35 Wenn ein Behandlungsarm null Ereignisse aufwies, erfolgte eine Nullzellenkorrektur für das RR und das OR. a: Responder waren Patient:innen mit einer Veränderung gegenüber Baseline über der Skalenspannweite von $\geq 15\%$. Patient:innen mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder gewertet. b: Das RR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurden berechnet anhand eines log-binominalen Regressionsmodells unter Berücksichtigung der Behandlung, Subgruppe und dem Interaktionsterm Subgruppe $\times$ Behandlung. c: Das OR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurden berechnet anhand eines logistischen Regressionsmodells unter Berücksichtigung der Behandlung, Subgruppe und dem Interaktionsterm Subgruppe $\times$ Behandlung. d: Die RD mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurden berechnet anhand einer Kovarianzanalyse unter Berücksichtigung der Behandlung, Subgruppe und dem Interaktionsterm Subgruppe $\times$ Behandlung. KI: Konfidenzintervall; Norfolk QoL-DN: <i>Norfolk Quality of Life - Diabetic Neuropathy</i> ; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko							

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk QoL-DN zeigte sich in der Responderanalyse zur Verbesserung gegenüber dem Wert zu Baseline zu Woche 35 ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Eplontersen (Tabelle 4-115).

- Norfolk QoL-DN - Gesamtwert:
 - Subgruppenkategorie „V30M-Mutation“, Subgruppe „Nein“ (RR=0,14; 95%-KI [0,02; 0,83]; p=0,0310)

- Norfolk QoL-DN - Physische Funktion/Große Nervenfasern-Neuropathie:
 - Subgruppenkategorie „V30M-Mutation“, Subgruppe „Nein“ (RR=0,32; 95%-KI [0,10; 0,98]; p=0,0465)

In der Responderanalyse zur Verschlechterung gegenüber dem Wert zu Baseline zu Woche 35 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Eplontersen (Tabelle 4-116).

- Norfolk QoL-DN - Autonominische Neuropathie:
 - Subgruppenkategorie „Alter“, Subgruppe „≥65 Jahre“ (RR=0,18; 95%-KI [0,06; 0,58]; p=0,0041)

Für die anderen Subgruppen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-115).

Mittlere Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk QoL-DN im Vergleich zu Baseline

Tabelle 4-117: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk QoL-DN aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere Veränderung gegenüber zu Baseline zu Woche 35

Subgruppe	Eplontersen N=144			Inotersen N=24			Eplontersen vs. Inotersen	
	Wert zu Baseline	Wert zum Zeitpunkt der Erhebung	Veränderung zu Baseline	Wert zu Baseline	Wert zum Zeitpunkt der Erhebung	Veränderung zu Baseline	LSM-Differenz ^a	Hedges'g
	N MW (SD)	N MW (SD)	N MW (SD)	N MW (SD)	N MW (SD)	N MW (SD)	[95%-KI] p-Wert	[95%-KI]
Norfolk QoL-DN - Gesamt								
V30M-Mutation								0,0402
Ja	84 44,39 (25,30)	80 37,3 (24,3)	79 -6,64 (17,69)	16 41,44 (18,37)	12 38,83 (20,91)	12 1,58 (10,89)	-8,22 [-17,93; 1,48] 0,0960	-0,51 [-1,14; 0,11]
Nein	53 43,62 (28,76)	55 40,1 (30,3)	51 -1,92 (14,20)	8 37,29 (27,94)	8 27,50 (23,11)	8 -9,79 (11,04)	7,87 [-4,04; 19,77] 0,1937	0,49 [-0,28; 1,26]
Norfolk QoL-DN - Physische Funktion/Große Nervenfasern-Neuropathie								
Vorhergehende Behandlung mit Vyndaqel®/Diflunisal								0,0496
Ja	100 20,3 (13,8)	98 17,6 (14,3)	98 -2,73 (10,19)	15 17,7 (11,0)	11 16,5 (13,1)	11 1,73 (5,46)	-4,46 [-10,69; 1,77] 0,1593	-0,45 [-1,08; 0,19]
Nein	43 24,3 (16,5)	41 21,1 (16,7)	40 -1,56 (10,08)	9 25,0 (15,2)	9 18,3 (13,6)	9 -6,67 (10,17)	5,10 [-2,13; 12,33] 0,1653	0,51 [-0,24; 1,26]

Subgruppe	Eplontersen N=144			Inotersen N=24			Eplontersen vs. Inotersen	
	Wert zu Baseline	Wert zum Zeitpunkt der Erhebung	Veränderung zu Baseline	Wert zu Baseline	Wert zum Zeitpunkt der Erhebung	Veränderung zu Baseline	LSM-Differenz ^a	Hedges'g
	N MW (SD)	N MW (SD)	N MW (SD)	N MW (SD)	N MW (SD)	N MW (SD)	[95%-KI] p-Wert	[95%-KI]
V30M-Mutation								0,0047
Ja	84 21,7 (13,9)	81 17,4 (13,7)	80 -3,88 (10,81)	16 19,3 (10,2)	12 19,1 (11,9)	12 2,00 (6,28)	-5,87 [-11,84; 0,09] 0,05345	-0,60 [-1,22; 0,02]
Nein	59 21,2 (15,8)	58 20,3 (16,7)	58 -0,35 (8,81)	8 22,8 (17,8)	8 14,6 (14,9)	8 -8,13 (8,85)	7,77 [0,51; 15,03] 0,0362	0,79 [0,02; 1,55]
Datenauswertung zu Woche 35 a: Berechnung mittels ANCOVA mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren. ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> ; KI: Konfidenzintervall; LSM: <i>Least Squares Mean</i> ; MW: Mittelwert; Norfolk QoL-DN: <i>Norfolk Quality of Life - Diabetic Neuropathy</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); SD: Standardabweichung; V30M: Valin30Methionin								

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk QoL-DN zeigte sich für die mittlere Veränderung gegenüber dem Wert zu Baseline zu Woche 35 ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Eplontersen (Tabelle 4-117).

- Norfolk QoL-DN - Physische Funktion/Große Nervenfasern-Neuropathie:
 - Subgruppenkategorie „V30M-Mutation“, Subgruppe „Nein“ ($p=0,0362$), das Hedges'g ist ohne klinische Relevanz

Für die anderen Subgruppen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-117).

Mittlere Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-36 im Vergleich zu Baseline

Tabelle 4-118: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des SF-36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 35

Subgruppe	Eplontersen N=144			Inotersen N=24			Eplontersen vs. Inotersen	
	Wert zu Baseline	Wert zum Zeitpunkt der Erhebung	Veränderung zu Baseline	Wert zu Baseline	Wert zum Zeitpunkt der Erhebung	Veränderung zu Baseline	LSM-Differenz ^a	Hedges'g
	N MW (SD)	N MW (SD)	N MW (SD)	N MW (SD)	N MW (SD)	N MW (SD)	[95%-KI] p-Wert	[95%-KI]
SF-36 - PCS								
Alter	0,0462							
<65 Jahre	100 40,6 (9,4)	97 42,1 (9,9)	97 1,11 (6,08)	16 41,7 (10,5)	13 45,0 (8,2)	13 2,43 (8,31)	-1,31 [-5,03; 2,40] 0,4858	-0,20 [-0,79; 0,38]
≥65 Jahre	44 37,5 (8,7)	43 38,1 (9,9)	43 0,38 (6,06)	8 35,8 (6,4)	8 31,3 (5,5)	8 -4,52 (7,99)	4,90 [0,05; 9,74] 0,0476	0,76 [-0,03; 1,55]
Vorhergehende Behandlung mit Vyndaqel®/Diflunisal	0,0063							
Ja	100 40,2 (8,3)	99 41,6 (8,7)	99 1,41 (5,85)	15 42,0 (5,4)	12 40,0 (9,7)	12 -3,05 (7,12)	4,46 [0,64; 8,29] 0,0225	0,70 [0,09; 1,31]
Nein	44 38,5 (11,2)	41 38,9 (12,5)	41 -0,38 (6,44)	9 35,8 (13,7)	9 39,4 (10,6)	9 3,56 (9,57)	-3,94 [-8,54; 0,67] 0,0935	-0,61 [-1,36; 0,14]

V30M-Mutation								0,0083
Ja	85 39,6 (8,2)	82 41,6 (8,9)	82 1,71 (6,10)	16 41,0 (8,1)	13 39,2 (10,4)	13 -2,56 (9,12)	4,28 [0,54; 8,01] 0,0251	0,67 [0,07; 1,27]
Nein	59 39,7 (10,7)	58 39,7 (11,4)	58 -0,28 (5,87)	8 37,1 (12,4)	8 40,7 (9,6)	8 3,59 (6,85)	-3,87 [-8,59; 0,85] 0,1071	-0,60 [-1,37; 0,16]
Datenauswertung zu Woche 35 a: Berechnung mittels ANCOVA mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren. ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> ; KI: Konfidenzintervall; LSM: <i>Least Squares Mean</i> ; MW: Mittelwert; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); SD: Standardabweichung; SF-36: <i>Short Form-36</i> ; V30M: Valin30Methionin								

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des SF-36 zeigte sich für die mittlere Veränderung gegenüber dem Wert zu Baseline zu Woche 35 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Eplontersen (Tabelle 4-118).

- SF-36 - PCS:
 - Subgruppenkategorie „Alter“, Subgruppe „ ≥ 65 Jahre“ ($p=0,0476$), das Hedges'g ist ohne klinische Relevanz
 - Subgruppenkategorie „Vorhergehende Behandlung mit Vyndaqel®/Diflunisal“ Subgruppe „Ja“ ($p=0,0225$), das Hedges'g ist ohne klinische Relevanz
 - Subgruppenkategorie „V30M-Mutation“, Subgruppe „Ja“ ($p=0,0251$), das Hedges'g ist ohne klinische Relevanz

4.3.1.3.2.3 Verträglichkeit – RCT

Tabelle 4-119: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Eplontersen		Inotersen		Eplontersen vs. Inotersen			
	N	Ereignisse ^a n (%)	N	Ereignisse ^a n (%)	RR ^b [95%-KI]	OR ^c [95%-KI]	RD ^d [95%-KI]	p-Wert ^e
UE jeglicher Schweregrade nach SOC/PT								
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
PT: Erbrechen								
Kardiomyopathie								0,0367
Ja	49	1 (2,0)	9	3 (33,3)	0,06 [0,01; 0,53]	0,04 [0,00; 0,47]	-31,3 [-62,3; -0,2]	0,0100
Nein	95	2 (2,1)	15	0 (0,0)	0,83 [0,04; 16,57]	0,083 [0,04; 18,10]	2,1 [-0,8; 5,0]	1,0000
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
PT: Blauer Fleck an der Injektionsstelle								
Alter								0,0106
<65 Jahre	100	2 (2,0)	16	1 (6,3)	0,32 [0,03; 3,33]	0,31 [0,03; 3,59]	-4,3 [-16,4; 7,9]	0,3620
≥65 Jahre	44	0 (0,0)	8	4 (50,0)	0,02 [0,00; 0,38]	0,01 [0,00; 0,24]	-50,0 [-84,6; -15,4]	0,0003

Subgruppe	Eplontersen		Inotersen		Eplontersen vs. Inotersen			
	N	Ereignisse ^a n (%)	N	Ereignisse ^a n (%)	RR ^b [95%-KI]	OR ^c [95%-KI]	RD ^d [95%-KI]	p-Wert ^e
Region								
								0,0089
Nordamerika	21	1 (4,8)	5	4 (80,0)	0,06 [0,01; 0,42]	0,01 [0,00; 0,24]	-75,2 [-100,0; -39,0]	0,0016
Europa	54	0 (0,0)	10	0 (0,0)	0,20 [0,00; 9,55]	0,19 [0,00; 10,26]	n.b.	n.b.
Andere	69	1 (1,4)	9	1 (11,1)	0,13 [0,01; 1,91]	0,12 [0,01; 2,07]	-9,7 [-30,4; 11,1]	0,2188
PT: Schwellung an der Injektionsstelle								
Geschlecht								
								0,0185
Männlich	100	0 (0,0)	16	0 (0,0)	0,17 [0,00; 8,20]	0,16 [0,00; 8,56]	n.b.	n.b.
Weiblich	44	0 (0,0)	8	3 (37,5)	0,03 [0,00; 0,51]	0,02 [0,00; 0,39]	-37,5 [-71,0; -4,0]	0,0025
SOC: Untersuchungen								
PT: Appetit vermindert								
Geschlecht								
								0,0185
Männlich	100	0 (0,0)	16	0 (0,0)	0,17 [0,00; 8,20]	0,16 [0,00; 8,56]	n.b.	n.b.
Weiblich	44	0 (0,0)	8	3 (37,5)	0,03 [0,00; 0,51]	0,02 [0,00; 0,39]	-37,5 [-71,0; -4,0]	0,0025
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen								
PT: Arthralgie								
Alter								
								0,0010
<65 Jahre	100	1 (1,0)	16	0 (0,0)	0,51 [0,02; 11,89]	0,50 [0,02; 12,74]	1,0 [-1,0; 3,0]	1,0000
≥65 Jahre	44	1 (2,3)	8	5 (62,5)	0,04 [0,01; 0,27]	0,01 [0,00; 0,16]	-60,2 [-94,11; -26,4]	0,0001
Datenauswertung zu Woche 35 Wenn ein Behandlungsarm null Ereignisse aufwies, erfolgte eine Nullzellenkorrektur für das RR und das OR. a: Patient:innen mit mindestens einem UE. b: Das RR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde berechnet anhand eines unadjustierten Regressionsmodells mit einem Log-Link. c: Das OR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde berechnet anhand eines unadjustierten Regressionsmodells mit einem Logit-Link. d: Die RD mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde berechnet anhand eines unadjustierten Regressionsmodells und einer natürlichen Link-Funktion.								

Subgruppe	Eplontersen		Inotersen		Eplontersen vs. Inotersen			
	N	Ereignisse ^a n (%)	N	Ereignisse ^a n (%)	RR ^b [95%-KI]	OR ^c [95%-KI]	RD ^d [95%-KI]	p-Wert ^e

e: Berechnung nach Fishers exakter Test.
 KI: Konfidenzintervall; MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; PT: *Preferred Term* nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*); RR: Relatives Risiko; SOC: *System Organ Class* nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Bei den UE jeglicher Schweregrade nach SOC/PT zeigten sich zu Woche 35 statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Eplontersen (Tabelle 4-119).

- SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - PT Erbrechen:
 - Subgruppenkategorie „Kardiomyopathie“, Subgruppe „Ja“ (RR=0,06; 95%-KI [0,01; 0,53]; p=0,0100)
- SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - PT Blauer Fleck an der Injektionsstelle:
 - Subgruppenkategorie „Alter“, Subgruppe „≥65 Jahre“ (RR=0,02; 95%-KI [0,00; 0,38]; p=0,0003)
 - Subgruppenkategorie „Region“, Subgruppe „Nordamerika“ (RR=0,06; 95%-KI [0,01; 0,42]; p=0,0016)
- SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Schwellung an der Injektionsstelle:
 - Subgruppenkategorie „Geschlecht“, Subgruppe „Weiblich“ (RR=0,03; 95%-KI [0,00; 0,51]; p=0,0025)

Für die anderen Subgruppen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-119).

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 NEURO-TTTransform

- Studienbericht [8, 112]

- Studienprotokoll [15]
- SAP [26]
- Studienregistereinträge:
 - ClinicalTrials.gov [109]
 - EU-Clinical Trials [111]
 - WHO-ICTRP [110]
- Publikationen: [104–108]

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 4-120: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-121: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-122: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-123: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-124: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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

- Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.

- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.1.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-125: 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 weiteren 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 4-126: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-127: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-128: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.1.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-129: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-130: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.1.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

In der Indikation hATTR-PN liegt für Eplontersen eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, offene Phase-3-Studie, NEURO-TTRansform, vor. Diese Studie untersuchte die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Eplontersen bei erwachsenen Patient:innen mit hATTR-PN im Vergleich zu Inotersen und zu einer externen Placebo-Kohorte aus der Studie NEURO-TTR. Die Studie umfasste eine 37-wöchige randomisierte Behandlungsphase (Eplontersen vs. Inotersen). Danach wurden Inotersen-Patient:innen auf Eplontersen gewechselt, so dass alle Patient:innen in der folgenden nicht kontrollierten Phase Eplontersen bis zur Woche 85 erhielten. Die Studie hatte das Ziel, die Wirksamkeit von Eplontersen gegenüber einer externen Placebo-Kohorte der Studie NEURO-TTR zu Woche 35 und zu Woche 66 zu evaluieren. Der Vergleich von Eplontersen gegenüber Inotersen wurde post-hoc für die Darstellung im vorliegenden Dossier analysiert.

Die Studienpopulation umfasste 168 erwachsene Patient:innen im Alter von 18 bis 82 Jahren mit hATTR-PN der Stadien 1 oder 2 und einer nachgewiesenen Mutation im TTR-Gen. Die Patient:innen wurden im Verhältnis 6:1 randomisiert, 144 Patient:innen in den Eplontersen-Arm und 24 Patient:innen in den Inotersen-Arm. Alle randomisierten Patient:innen erhielten mindestens eine Dosis der Studienmedikation. Die Patientencharakteristika sind zwischen den beiden Behandlungsarmen vergleichbar (Abschnitt 4.3.1.2.1).

Die Vollständigkeit des Studienpools wurde durch eine systematische Studienregisterrecherche und eine bibliografische Literaturrecherche bestätigt.

Evidenzstufe

Bei der Studie NEURO-TTRansform handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, offene Phase-3-Studie. Der direkte Vergleich der randomisierten Behandlungsphase entspricht der Evidenzstufe 1b.

Verzerrungspotential

Die Methodik der Studie NEURO-TTRansform entspricht den internationalen Standards der GCP. Die Zusammensetzung der Studienpopulation stimmt in Hinblick auf die Patientencharakteristika und demographischen Merkmale, wie z.B. Alter und V30M-Mutation, mit der Zielpopulation in Deutschland überein (Abschnitt 4.3.1.2.1: Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext).

Die Randomisierung erfolgte durch geeignete Methoden im Verhältnis 6:1. Die Patientencharakteristika sind trotz der ungleichen Randomisierung zwischen den beiden Behandlungsarmen ausgeglichen verteilt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte

Berichterstattung vor. Alle relevanten Analysen werden vollständig und unabhängig von den Ergebnissen berichtet. Aufgrund des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch eingestuft. Auf Endpunktebene ergibt sich für einzelne Endpunkte ein erhöhtes Verzerrungspotential durch den Behandlungswechsel bzw. das Absetzen von Inotersen nach Woche 34.

Validität der Endpunkte

Für die Bewertung des Zusatznutzens wurden patientenrelevante Endpunkte der Nutzendimensionen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit berücksichtigt. Die Mortalität war in der zugrundeliegenden Studie kein präspezifizierter Endpunkt. Alle Todesfälle wurden jedoch im Rahmen der Verträglichkeit erfasst (Abschnitt 4.3.1.3.1.4).

Die im vorliegenden Dossier zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte sind valide und patientenrelevant (vgl. Abschnitt 4.2.5.2). Die einzelnen Endpunkte wurden mit geeigneten Messinstrumenten erhoben und lassen klinisch relevante Aussagen zu (Abschnitt 4.2.4).

In der Gesamtschau können auf Basis der Studie NEURO-TTRansform Aussagen gegenüber Inotersen mit der Aussagekraft eines Hinweises abgeleitet werden. Gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT Vutrisiran wird in Ermangelung direkt vergleichender Evidenz ein Zusatznutzen mit der Sicherheit eines Anhaltspunktes abgeleitet.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*

- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Eplontersen (Wainzua®) wird angewendet zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (ATTRv) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 [1].

Bei der hATTR-PN handelt es sich um eine seltene Erkrankung, bei der die motorischen, sensorischen und autonomen Nerven durch Amyloid-Ablagerungen geschädigt sind [11, 113]. Anfangs geht die hATTR-PN mit Muskelschwäche, sensorischen Beeinträchtigungen und neuropathischen Schmerzen einher. Außerdem kann sich die Erkrankung mit Gleichgewichtsstörungen und einem typischen Steppergang äußern. Im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf sind die Patient:innen auf Gehhilfen angewiesen. Aufgrund des aggressiv fortschreitenden Charakters der Erkrankung können sich die Patient:innen schnell nicht mehr selbstständig fortbewegen und benötigen einen Rollstuhl bzw. werden schließlich bettlägerig [11]. Damit verlieren sie – innerhalb weniger Jahre – zwangsläufig ihre Unabhängigkeit. Auch Beeinträchtigungen weiterer Organe, wie z.B. des Herzmuskels (Kardiomyopathie), der Niere (Nephropathie), des Gastrointestinaltrakts oder ein pathologischer Gewichtsverlust (Kachexie) sind im Krankheitsverlauf möglich [11, 113]. Unbehandelt führt die hATTR-PN, durch die Schädigung erst kleiner peripherer und später größerer Nerven, ca. 5 bis 10 Jahre nach dem Auftreten der ersten Symptome zum Tod [10]. Da die einmal aufgetretenen Organschäden irreversibel sind, ist eine frühzeitige Diagnose und eine schnelle Einleitung der Therapie für die Prognose essenziell (vgl. Modul 3) [3].

Die entscheidenden Therapieziele bei dieser aggressiv progredienten Erkrankung sind:

- Vermeidung weiterer Nervenschäden durch die Verhinderung der Amyloid-Ablagerungen,
- Stabilisierung der klinischen Symptome,
- Aufrechterhaltung bzw. Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie
- eine gute Verträglichkeit.

Medizinischer Nutzen von Eplontersen

Vergleich gegenüber Placebo

Im Rahmen der Bewertung der Wirksamkeit und der Verträglichkeit von Eplontersen mittels der Zulassungsstudie NEURO-TTRansform konnte im Vergleich zur externen Placebo-Kohorte der Studie NEURO-TTR der überzeugende medizinische Nutzen von Eplontersen gezeigt werden [8, 112]. Der Vergleich erfolgte anhand von 144 zu Eplontersen

randomisierten Patient:innen und 60 Patient:innen unter Placebo nach einer 35-wöchigen sowie 66-wöchigen Studienintervention. Da die Patientencharakteristika in beiden Studien vergleichbar sind und der relevanten Zielpopulation des AWG entsprechen, ist im Rahmen der Untersuchung einer seltenen Erkrankung von einer hohen Aussagekraft auszugehen.

Eine Übersicht zu den wichtigsten Ergebnissen zum medizinischen Nutzen von Eplontersen im Vergleich zu Placebo ist in nachfolgender Tabelle 4-131 dargestellt.

Tabelle 4-131: Zusammenfassende Darstellung des medizinischen Nutzens von Eplontersen

Endpunkt	Behandlungseffekt zu Woche 66 Eplontersen versus externe Placebo-Kohorte	
	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
Morbidität^a		
Verhinderung der Amyloid-Ablagerungen		
Serum-TTR-Konzentration	Adjustierte Mittelwertdifferenz: -70,4 [-75,2; -65,7]	<0,0001
Stabilisierung der klinischen Symptome		
Stabilisierung der polyneuropathischen Symptomatik		
mNIS+7 - Gesamt ^b	Adjustierte Mittelwertdifferenz: -24,8 [-31,0; -18,6]	<0,0001
NSC - Gesamt	Adjustierte Mittelwertdifferenz: -8,2 [-10,7; -5,8]	<0,0001
Stabilisierung der Mobilität		
PND	Adjustierte Mittelwertdifferenz: 0,2 [-0,4; -0,0]	0,0247
Bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Norfolk QoL-DN - Gesamt	Adjustierte Mittelwertdifferenz: -19,7 [-25,6; -13,8]	<0,0001
Gute Verträglichkeit^c		
UE	RR: 0,98 [0,94; 1,01]	0,3230
Therapieabbrüche aufgrund von UE	RR: 1,25 [0,26; 6,02]	1,000
SUE	RR: 0,76 [0,41; 1,44]	0,415
a: Angaben zu Serum-TTR, mNIS+7, NSC, PND, und Norfolk QoL-DN gemäß CSR [8, 112]. Dargestellt sind jeweils mittels <i>Propensity-Score</i> gewichtete, adjustierte Mittelwertdifferenzen und zugehörige p-Werte basierend auf gemischten Modellen mit Messwiederholungen. b: Der „mNIS+7 - Gesamt“ setzt sich aus dem NIS und den Werten für die zusätzlichen Komponenten des m+7 zusammen. c: Angaben zur Verträglichkeit basierend auf eigenen Berechnungen auf Grundlage berichteter Patient:innen mit mindestens einem Ereignis gemäß CSR [8, 112]. Es wurden jeweils ergänzende unadjustierte Relative Risiken mit Wald-Konfidenzintervall und exaktem p-Wert nach Fisher ermittelt. CSR: <i>Clinical Study Report</i>; KI: Konfidenzintervall; mNIS+7: <i>Modified Neuropathy Impairment Score +7</i>; Norfolk QoL-DN: <i>Norfolk Quality of Life - Diabetic Neuropathy</i>; NSC: <i>Neuropathy Symptom and Change</i>; PND: <i>Polyneuropathy Disability</i>; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTR: Transthyretin; UE: Unerwünschtes Ereignis		

Im Vergleich zu Placebo ergaben sich mit Eplontersen konsistente Vorteile über alle hATTR-PN-Therapieziele hinweg:

- Vermeidung weiterer Nervenschäden durch die Verhinderung der Amyloid-Ablagerungen: Eplontersen reduzierte den durchschnittlichen TTR-Serumwert um 70% nach 66 Wochen. Durch Senkung der Serum-TTR-Konzentration wird die Bildung und Ablagerung von Amyloid-Fibrillen in den Organen deutlich reduziert. Eplontersen wirkt somit ursächlich einer weiteren Schädigung der Nerven entgegen.
- Stabilisierung der klinischen Symptome: Eplontersen stabilisierte die polyneuropathischen Leitsymptome (mNIS+7/NSC) und die Gehfähigkeit (PND), während sich unter Placebo deutliche und fortlaufende Verschlechterungen zeigten. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist jeweils statistisch signifikant. Eplontersen trägt dadurch unmittelbar zum Erreichen des Therapieziels bei, da eine Progression der Leitsymptomatik über ein Jahr hinaus verhindert werden kann.
- Aufrechterhaltung bzw. Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Eplontersen verbesserte die Lebensqualität statistisch signifikant im Vergleich zu Baseline um 5,5 Punkte auf der Skala des Norfolk QoL-DN, während sich die Lebensqualität mit Placebo statistisch signifikant um 14,2 Punkte verschlechterte. Es ergibt sich somit ein deutlicher medizinischer Nutzen von Eplontersen. Die Verbesserung der Lebensqualität im Kollektiv der hATTR-Patient:innen, für die regelhaft ein Erhalt des Status Quo als Therapieziel angestrebt wird, kommt ein besonders hoher Stellenwert zu.
- Gute Verträglichkeit: Trotz des Vergleichs zu Placebo zeigten sich unter Eplontersen keine Sicherheitssignale. Nur wenige Patient:innen brachen die Therapie aufgrund von UE ab (Eplontersen: 4,2%; Placebo: 3,3%). Der Anteil an Patient:innen mit schwerwiegenden UE war unter Eplontersen sogar geringer als unter Placebo (Eplontersen: 15,3%; Placebo: 20,0%). Insgesamt zeigte Eplontersen auch nach einer Behandlung von über einem Jahr ein sehr gutes Verträglichkeitsprofil.

In der Gesamtschau zeigt sich der eindeutige medizinische Nutzen von Eplontersen: Eplontersen wirkt durch die Verhinderung der Amyloid-Ablagerungen ursächlich der Schädigung der Nerven entgegen, stabilisiert die Leitsymptomatik und trägt bei guter Verträglichkeit zum Erhalt bzw. zur Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei. Damit adressiert Eplontersen die Therapieziele der Behandlung von Patient:innen, die an der aggressiv progredienten hATTR-PN leiden.

Medizinischer Zusatznutzen von Eplontersen

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat für Eplontersen als Therapie bei erwachsenen Patient:innen mit Polyneuropathie der Stadien 1 und 2 in Verbindung mit einer hATTR, folgende zVT bestimmt [2]:

- Vutrisiran.

Da keine direkt vergleichende Studienevidenz gegenüber Vutrisiran vorliegt, wurde ein Vergleich gegenüber Inotersen, auf Basis der randomisierten Behandlungsphase der Zulassungsstudie NEURO-TTRransform, als bestverfügbare Evidenz im AWG dargestellt. Inotersen gehört ebenso wie Vutrisiran und Eplontersen zu der Wirkstoffklasse der sogenannten „Silencer“. Diese bewirken den Abbau der mRNA des TTR-Gens und verhindern so die Bildung des für die Entstehung der hATTR-PN verantwortlichen TTR-Proteins [3, 4]. Dadurch wird die Neubildung von TTR-Amyloid-Ablagerungen in Organen und Geweben verhindert. In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass die durch „Silencer“ verminderte Bildung des TTR-Proteins klinisch die Krankheitsprogression verlangsamen oder sogar aufhalten kann und sich die Lebensqualität der Patient:innen verbessert [5–8]. Es wird daher angenommen, dass der Vorteil von Eplontersen gegenüber Inotersen Rückschlüsse auf die Einstufung des Zusatznutzens gegenüber der zVT Vutrisiran zulässt. Zudem deckt die überzeugende Wirksamkeit und Verträglichkeit sowie die einfache, in häuslicher Umgebung durchführbare Applikation von Eplontersen den großen klinischen Bedarf im AWG, weshalb ein Zusatznutzen von Eplontersen abgeleitet wird. Aufgrund fehlender direkt vergleichender Daten gegenüber Vutrisiran ist auf diesem Weg jedoch keine Quantifizierung des Zusatznutzens möglich.

Evidenz aus der RCT NEURO-TTRransform

168 Patient:innen wurden im Verhältnis 6:1 randomisiert, 144 zu Eplontersen und 24 zu Inotersen. Die Randomisierung sowie Durchführung und Auswertung der Studie, erfolgte nach anerkannten Methoden und im Einklang mit den ICH-GCP Standards. Alle randomisierten Patient:innen erhielten mindestens eine Dosis der Studienmedikation. In der Studie NEURO-TTRransform erfolgte ein Behandlungswechsel der Patient:innen unter Inotersen zu Woche 37 in den Eplontersen-Arm, wodurch die randomisierte Behandlungsphase beendet wurde. Der direkte Vergleich der randomisierten Behandlungsphase von Eplontersen gegenüber Inotersen wurde post-hoc definiert und für die vorliegende Nutzenbewertung und Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Die Patientencharakteristika sind in der Studienpopulation zwischen den beiden Behandlungsarmen Eplontersen und Inotersen vergleichbar und ausgeglichen verteilt und entsprechen der Zielpopulation des AWG.

Patientenrelevante Endpunkte

Die Zusammenfassung der Ergebnisse mit dazugehörigem Ausmaß des Zusatznutzens ist in Tabelle 4-132 dargestellt.

Tabelle 4-132: Zusammenfassung der Ergebnisse und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkt	Patient:innen ^a (%)		Effektschätzer ^c [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Eplontersen (N=144)	Inotersen (N=24)		
Mortalität^b				
-	-	-	-	-
Morbidität				
Verhinderung der Amyloid-Ablagerungen				
<i>Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline</i>				
Serum-TTR-Konzentration (g/L)	139	22	LS-MWD: -0,03 [-0,04; -0,01] 0,0012 Hedges'g: -0,71 [-1,17; -0,25]	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Stabilisierung der klinischen Symptome				
Stabilisierung der polyneuropathischen Symptomatik				
<i>Responderanalyse - Verbesserung gegenüber Baseline</i>				Kein Zusatznutzen
NIS - Gesamt	63 (43,8)	9 (37,5)	RR: 1,16 [0,67; 2,00] 0,6076	
<i>Responderanalyse - Verschlechterung gegenüber Baseline</i>				
NIS - Gesamt	72 (50,0)	10 (41,7)	RR: 1,20 [0,73; 1,96] 0,4754	
<i>Responderanalyse - Verbesserung gegenüber Baseline</i>				Kein Zusatznutzen
mNIS+7 - Gesamt ^d	69 (47,9)	7 (29,2)	RR: 1,66 [0,87; 3,18] 0,1237	
<i>Responderanalyse - Verschlechterung gegenüber Baseline</i>				
mNIS+7 - Gesamt	69 (47,9)	12 (50,0)	RR: 0,97 [0,63; 1,50] 0,9037	
<i>Responderanalyse - Verbesserung gegenüber Baseline</i>				Kein Zusatznutzen
NSC - Gesamt	1 (0,7)	0 (0,0)	RR: 0,52 [0,02; 12,34] 0,6838	
<i>Responderanalyse -Verschlechterung gegenüber Baseline</i>				
NSC - Gesamt	3 (2,1)	0 (0,0)	RR: 1,21 [0,06; 22,66] 0,9000	
Stabilisierung der Mobilität				
<i>Responderanalyse - Verbesserung gegenüber Baseline</i>				Kein Zusatznutzen
10MWT - Langsames Gehen	61 (42,4)	11 (45,8)	RR:0,97 [0,67; 1,41] 0,8796	
10MWT - Schnelles Gehen	70 (48,6)	10 (41,7)	RR:1,24 [0,76; 2,02] 0,3876	

Endpunkt	Patient:innen ^a (%)		Effektschätzer ^c [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Eplontersen (N=144)	Inotersen (N=24)		
Responderanalyse - Verschlechterung gegenüber Baseline				Kein Zusatznutzen
10MWT - Langsames Gehen	72 (50,0)	9 (37,5)	RR:1,32 [0,77; 2,25] 0,3070	
10MWT - Schnelles Gehen	64 (44,4)	10 (41,7)	RR:1,05 [0,64; 1,74] 0,8388	
Responderanalyse - Verbesserung gegenüber Baseline				
PND - Veränderung um mind. 2 Stadien	1 (0,7)	0 (0,0)	RR:0,52 [0,02; 12,34] 0,6838	Kein Zusatznutzen
Responderanalyse - Verschlechterung gegenüber Baseline				
PND - Veränderung um mind. 2 Stadien	1 (0,7)	0 (0,0)	RR:0,52 [0,02; 12,34] 0,6838	
Invaliditätsgrad				
Responderanalyse - Verbesserung gegenüber Baseline				Kein Zusatznutzen
R-ODS	9 (6,3)	0 (0,0)	RR:3,28 [0,20; 54,52] 0,4082	
Responderanalyse - Verschlechterung gegenüber Baseline				
R-ODS	8 (5,6)	1 (4,2)	RR:1,62 [0,21; 12,16] 0,6414	
Autonome Funktionsbeeinträchtigung				
Responderanalyse - Verbesserung gegenüber Baseline				Kein Zusatznutzen
COMPASS-31 - Gesamt	5 (3,5)	2 (8,3)	RR:0,42 [0,09; 2,03] 0,2780	
Responderanalyse - Verschlechterung gegenüber Baseline				
COMPASS-31 - Gesamt	4 (2,8)	0 (0,0)	RR:1,55 [0,09; 27,94] 0,7658	
Hospitalisierungen				
Hospitalisierungen jeglicher Ursache	3 (2,1)	1 (4,2)	RR: 0,50 [0,05; 4,61] 0,5409	Kein Zusatznutzen
Hospitalisierungen kardiovaskulärer Ursache	1 (0,7)	0 (0,0)	RR:0,52 [0,02; 12,34] 0,6838	
Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes				
Responderanalyse - Verbesserung gegenüber Baseline				Kein Zusatznutzen
EQ-5D VAS	24 (16,7)	2 (8,3)	RR:2,00 [0,51; 7,92] 0,3236	
Responderanalyse - Verschlechterung gegenüber Baseline				
EQ-5D VAS	14 (9,7)	3 (12,5)	RR:0,56 [0,17; 1,80] 0,3309	

Endpunkt	Patient:innen ^a (%)		Effektschätzer ^c [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Eplontersen (N=144)	Inotersen (N=24)		
Responderanalyse - Verbesserung gegenüber Baseline				Kein Zusatznutzen
PGI-C	70 (48,6)	7 (29,2)	RR:1,67 [0,87; 3,18] 0,1210	
Responderanalyse - Verschlechterung gegenüber Baseline				
PGI-C	28 (19,4)	5 (20,8)	RR:0,93 [0,40; 2,18] 0,8733	
Responderanalyse - Verbesserung gegenüber Baseline				Kein Zusatznutzen
PGI-S	45 (31,3)	2 (8,3)	RR:1,89 [0,78; 4,59] 0,1613	
Responderanalyse - Verschlechterung gegenüber Baseline				
PGI-S	15 (10,4)	2 (8,3)	RR:1,25 [0,30; 5,12] 0,7565	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
Responderanalyse - Verbesserung gegenüber Baseline				Kein Zusatznutzen
Norfolk QoL-DN - Gesamt	16 (11,1)	2 (8,3)	RR:1,33 [0,33; 5,43] 0,6882	
Responderanalyse - Verschlechterung gegenüber Baseline				
Norfolk QoL-DN - Gesamt	6 (4,2)	0 (0,0)	RR:2,24 [0,13; 38,55] 0,5782	
Responderanalyse - Verbesserung gegenüber Baseline				Kein Zusatznutzen
SF-36 - PCS	7 (4,9)	2 (8,3)	RR:0,58 [0,13; 2,64] 0,4844	
Responderanalyse - Verschlechterung gegenüber Baseline				
SF-36 - PCS	4 (2,8)	2 (8,3)	RR:0,33 [0,06; 1,72] 0,1896	
Responderanalyse - Verbesserung gegenüber Baseline				Kein Zusatznutzen
SF-36 - MCS	19 (13,2)	1 (4,2)	RR:3,17 [0,44; 22,57] 0,2500	
Responderanalyse - Verschlechterung gegenüber Baseline				
SF-36 - MCS	12 (8,3)	0 (0,0)	RR:4,31 [0,26; 70,50] 0,3055	
Gute Verträglichkeit				
UE-Gesamtraten				
UE jeglicher Schweregrade	97 (67,4)	24 (100,0)	RR:0,69 [0,61; 0,78] 0,0003	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

Endpunkt	Patient:innen ^a (%)		Effektschätzer ^c [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Eplontersen (N=144)	Inotersen (N=24)		
SUE	3 (2,1)	1 (4,2)	RR:0,50 [0,05; 4,61] 0,4635	Kein Zusatznutzen
Schwere UE	3 (2,1)	2 (8,3)	RR:0,25 [0,04; 1,42] 0,1494	Kein Zusatznutzen
UE, die zum Therapieabbruch führten	1 (0,7)	1 (4,2)	RR:0,17 [0,01; 2,58] 0,2660	Kein Zusatznutzen
UE, die zum Tod führten	0 (0,0)	0 (0,0)	n.b	Kein Zusatznutzen
UE von besonderem Interesse jeglicher Schweregrade	49 (34,0)	15 (62,5)	RR:0,54 [0,37; 0,80] 0,0117	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
SUE von besonderem Interesse	1 (0,7)	0 (0,0)	RR:0,52 [0,02; 12,34] 1,0000	Kein Zusatznutzen
Schwere UE von besonderem Interesse	2 (1,4)	0 (0,0)	RR:0,86 [0,04; 17,43] 1,0000	Kein Zusatznutzen
UESI				
UESI jeglicher Schweregrade	20 (13,9)	6 (25,0)	RR:0,56 [0,25; 1,24] 0,2179	Kein Zusatznutzen
Thrombozytopenie	1 (0,7)	3 (12,5)	RR:0,06 [0,01; 0,51] 0,0094	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Augenerkrankungen, die im Zusammenhang mit einem Vitamin A- Mangel stehen	19 (13,2)	4 (16,7)	RR:0,79 [0,30; 2,13] 0,7475	Kein Zusatznutzen
UE nach SOC und PT				
UE jeglicher Schweregrade				
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	14 (9,7)	6 (25,0)	RR:0,39 [0,17; 0,91] 0,044	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
PT: Übelkeit	4 (2,8)	4 (16,7)	RR:0,17 [0,05; 0,62] 0,0154	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
PT: Erbrechen	3 (2,1)	3 (12,5)	RR:0,17 [0,04; 0,78] 0,0386	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	20 (13,9)	18 (75,0)	RR:0,19 [0,12; 0,30] <0,0001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
PT: Schüttelfrost	1 (0,7)	4 (16,7)	RR:0,04 [0,01; 0,36] 0,0015	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

Endpunkt	Patient:innen ^a (%)		Effektschätzer ^c [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Eplontersen (N=144)	Inotersen (N=24)		
PT: Fatigue	0 (0,0)	6 (25,0)	RR:0,01 [0,00; 0,23] <0,0001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
PT: Blauer Fleck an der Injektionsstelle	2 (1,4)	5 (20,8)	RR:0,07 [0,01; 0,32] 0,0007	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
PT: Erythem an der Injektionsstelle	4 (2,8)	8 (33,3)	RR:0,08 [0,03; 0,26] <0,0001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
PT: Schwellung an der Injektionsstelle	0 (0,0)	3 (12,5)	RR:0,03 [0,00; 0,46] 0,0026	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
PT: Fieber	2 (1,4)	5 (20,8)	RR:0,07 [0,01; 0,32] 0,0007	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3 (2,1)	4 (16,7)	RR:0,13 [0,03; 0,52] 0,0085	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
SOC: Untersuchungen	21 (14,6)	9 (37,5)	RR:0,39 [0,20; 0,75] 0,0172	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - PT: Appetit vermindert	0 (0,0)	3 (12,5)	RR:0,03 [0,00; 0,46] 0,0026	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	12 (8,3)	14 (58,3)	RR:0,14 [0,08; 0,27] <0,0001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
PT: Arthralgie	2 (1,4)	5 (20,8)	RR:0,07 [0,01; 0,32] 0,0007	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
PT: Myalgie	2 (1,4)	5 (20,8)	RR:0,07 [0,01; 0,32] 0,0007	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
PT: Schmerz in einer Extremität	1 (0,7)	3 (12,5)	RR:0,06 [0,01; 0,51] 0,0094	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Schwere UE				
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0 (0,0)	2 (8,3)	RR:0,03 [0,00; 0,70] 0,0197	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Datenauswertung bis Woche 35/37 a: Bei Responderanalysen handelt es sich um die Patient:innen (n), welche die jeweilige Responseschwelle überschritten haben. Bei den Analysen zur mittleren Veränderung im Vergleich zu Baseline um die Anzahl (N) in der Analyse. Bei den Analysen zur Verträglichkeit um die Patient:innen (n) bei denen das jeweilige UE beobachtet wurde.				

Endpunkt	Patient:innen ^a (%)		Effektschätzer ^c [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Eplontersen (N=144)	Inotersen (N=24)		
b: Die Mortalität war in der Studie NEURO-TTRansform kein spezifischer Endpunkt. Eine Erhebung der Todesfälle erfolgte nur im Rahmen der Endpunktkategorie Verträglichkeit. c: Für die Morbiditätsendpunkte wurde das RR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert berechnet anhand eines log-binominalen Regressionsmodells, mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate. Für die Verträglichkeit wurde das RR mit dem dazugehörigen 95%-KI anhand eines unadjustierten log-binominalen Regressionsmodells und der p-Wert nach Fishers exakter Test ermittelt. Für den Endpunkt Serum-TTR-Konzentration erfolgte die Berechnung der Mittelwertdifferenz mittels MMRM-Analyse mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate. d: Der „mNIS+7 - Gesamt“ setzt sich aus NIS und den Werten für die zusätzlichen Komponenten des m+7 zusammen. 10MWT: 10-Meter Walk Test; COMPASS-31: Composite Autonomic Symptom Score-31; EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale; KI: Konfidenzintervall; LS-MWD: Least Squares Mittelwertdifferenz; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; MCS: Mental Component Summary; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; mNIS+7: Modified Neuropathy Impairment Score +7; NIS: Neuropathy Impairment Score; Norfolk QoL-DN: Norfolk Quality of Life - Diabetic Neuropathy; NSC: Neuropathy Symptom and Change; PCS: Physical Component Summary; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PND: Polyneuropathy Disability; PT: Preferred Term nach MedDRA; R-ODS: Rasch-Built Overall Disability Score; RR: Relatives Risiko; SF-36: Short Form-36; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTR: Transthyretin; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse				

Im Vergleich zu Inotersen lässt sich die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Eplontersen folgendermaßen zusammenfassen:

- Vermeidung weiterer Nervenschäden durch die Verhinderung der Amyloid-Ablagerungen: In diesem wesentlichen Therapieziel für eine wirksame Behandlung der hATTR-PN reduziert Eplontersen die Serum-TTR-Konzentration zu Woche 35 gegenüber Inotersen ($p=0,0012$) statistisch signifikant und klinisch relevant (Hedges'g -0,71 95%-KI [-1,17; -0,25]). Durch die Senkung der TTR-Konzentration wird die Bildung und Ablagerung von Amyloid-Fibrillen an den Organen verlangsamt. Eplontersen wirkt somit ursächlich einer weiteren Schädigung der Nerven entgegen.
- Stabilisierung der klinischen Symptome: Eplontersen stabilisierte die polyneuropathischen Leitsymptome (NIS, mNIS+7, NSC) sowie die Mobilität (10MWT, PND). Im Vergleich zu Inotersen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede, was auf eine vergleichbare Wirksamkeit hinweist.
- Aufrechterhaltung bzw. Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Eplontersen erhält die gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen anhand Norfolk QoL-DN und SF-36). Im Vergleich zu Inotersen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.
- Ein weiteres wichtiges Therapieziel ist eine gute Verträglichkeit: In der Nutzendimension Verträglichkeit weist Eplontersen statistisch signifikante Vorteile

gegenüber Inotersen bei den Gesamtraten UE jeglichen Schweregrades auf (RR=0,69; 95%-KI [0,61; 0,78]; p=0,0003), sowie bei anderen UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrades (RR=0,54; 95%-KI [0,37; 0,80]; p=0,0117). Bei den UESI zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Thrombozytopenie zugunsten von Eplontersen (RR=0,06; 95%-KI [0,01; 0,51]; p=0,0094). Auf SOC/PT-Ebene wurden ebenfalls ausschließlich statistisch signifikante Vorteile für Eplontersen (u.a. schwere UE, SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen RR=0,03; 95%-KI [0,00; 0,70]; p=0,0197) bzw. keine signifikanten Unterschiede berichtet (Tabelle 4-132 und Abschnitt 4.3.1.3.1.4). Insgesamt zeigt sich, dass Eplontersen deutlich besser verträglich ist als Inotersen.

Eplontersen weist im Vergleich zu Inotersen überzeugende Vorteile hinsichtlich der Erfüllung der Therapieziele „Vermeidung weiterer Nervenschäden durch die Verhinderung von Amyloid-Ablagerungen“ und „gute Verträglichkeit“ auf. Damit zeigt Eplontersen einen medizinischen Zusatznutzen gegenüber Inotersen.

Gesamtbewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens:

In der Gesamtschau ergeben sich für Eplontersen im Vergleich zum aktiven Komparator Inotersen im vorliegenden AWG deutliche Vorteile hinsichtlich der Verhinderung der Amyloid-Ablagerungen und damit assoziierter Nervenschäden sowie der Erreichung einer guten Verträglichkeit.

Bei der hATTR-PN handelt es sich um eine aggressiv fortschreitende Erkrankung, welche mit einer zunehmenden Schädigung der motorischen, sensorischen und autonomen Nerven aufgrund der aufgetretenen Amyloid-Ablagerungen einhergeht [11, 113]. Wegen der raschen Progredienz sind die frühzeitige Diagnose und entsprechend unmittelbar initiierte ursächliche medikamentöse Behandlung essenziell. Unbehandelt verlieren die Patient:innen rasch ihre Unabhängigkeit und erleiden u.a. Muskelschwächen und Lähmungen bis hin zum kompletten Verlust der Mobilität (Rollstuhlgebundenheit bzw. Bettlägerigkeit), sensorische Beeinträchtigungen bis hin zum weitgehenden Sensibilitätsverlust, schwere neuropathische Schmerzen sowie Störungen der gastrointestinalen Motilität (Durchfall, Stuhlinkontinenz oder Verstopfung) mit ausgeprägtem Gewichtsverlust oder eine neurogene Blasenentleerungsstörung. Auch Beeinträchtigungen anderer Organe, wie z.B. des Herzmuskels (Kardiomyopathie) mit klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz sind häufig [11, 113]. Aufgrund dieser Symptomatik können betroffene Patient:innen selbst einfachste alltägliche Dinge nicht mehr ausüben. Dies führt, neben den körperlichen Beeinträchtigungen mit Pflegebedürftigkeit, zu einer starken psychischen und emotionalen Belastung sowie sozialer Isolation [41, 43, 53]. Wird die Erkrankung nicht frühzeitig und effektiv behandelt ist das Überleben deutlich verkürzt und Patient:innen versterben innerhalb von 5 bis 10 Jahren nach Auftreten der ersten Symptome, z.B. an einem pathologischen Gewichtsverlust (Kachexie) oder Infektionen [114].

Die belastende klinische Symptomatik und der schnelle Krankheitsprogress werden durch die kontinuierliche Ablagerung von pathogenen Amyloid-Fibrillen verursacht. Das Hauptziel der

derzeit verfügbaren medikamentösen Therapie ist daher weitere Amyloid-Ablagerungen (Therapieziel 1) bei guter Verträglichkeit (Therapieziel 4) zu verhindern, um die klinischen, polyneuropathischen Symptome zu stabilisieren (Therapieziel 2) und die gesundheitsbezogene Lebensqualität aufrecht zu erhalten bzw. zu verbessern (Therapieziel 3). Die bisher verfügbaren Behandlungsoptionen decken diese Therapieziele nur teilweise ab. Deshalb besteht weiterhin ein hoher therapeutischer Bedarf im AWG.

Eplontersen adressiert die hATTR-PN-Therapieziele:

Therapieziel 1: Eplontersen verhindert Amyloid-Ablagerungen: Eplontersen reduziert im Vergleich zu Placebo und Inotersen die Serum-TTR-Konzentration statistisch signifikant. Diese mit Inotersen bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch Reduktion des Krankheitsprogressionsrisikos entspricht einem Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Inotersen.

Therapieziel 2: Eplontersen stabilisiert die klinischen Symptome: Eplontersen verhindert ein Voranschreiten der polyneuropathischen Symptomatik im Vergleich zu Placebo. Die Wirksamkeit ist mit Inotersen vergleichbar. Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Therapieziel 3: Eplontersen erhält bzw. verbessert die gesundheitsbezogene Lebensqualität: Eplontersen verbessert die Lebensqualität gegenüber Placebo und zeigt vergleichbare Effekte wie Inotersen. Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Therapieziel 4: Eplontersen ist gut verträglich: Die Verträglichkeit von Eplontersen ist mit Placebo vergleichbar und deutlich besser als die von Inotersen. Im Vergleich zu Inotersen zeigt Eplontersen statistisch signifikante Vorteile für „Gesamtraten UE“, „andere UE von besonderem Interesse“, für die UESI „Thrombozytopenie“ sowie auf SOC/PT-Ebene (u.a. schwere UE, SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen). Diese bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen und eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen entspricht einem Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Inotersen.

In der Gesamtschau finden sich ausschließlich positive Effekte von Eplontersen gegenüber Inotersen, denen keinerlei negative Effekte gegenüberstehen (Tabelle 4-133).

Tabelle 4-133: Bilanz der positiven und negativen Effekte von Eplontersen gegenüber Inotersen in RCT

Positive Effekte	Negative Effekte	
Morbidität	-	
Serum-TTR-Konzentration		
Verträglichkeit		
UE jeglicher Schweregrade		
UE von besonderem Interesse jeglicher Schweregrade		
UESI		
Thrombozytopenie		
UE nach SOC/PT		
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
PT: Übelkeit		
PT: Erbrechen		
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
PT: Schüttelfrost		
PT: Fatigue		
PT: Blauer Fleck an der Injektionsstelle		
PT: Erythem an der Injektionsstelle		
PT: Schwellung an der Injektionsstelle		
PT: Fieber		
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
SOC: Untersuchungen		
PT: Appetit vermindert		
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
PT: Arthralgie		
PT: Myalgie		
PT: Schmerz in einer Extremität		
Schwere UE nach SOC/PT		
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse; TTR: Transthyretin; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse		

Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Gegenüber der vom G-BA definierten zVT Vutrisiran liegt keine direkt vergleichende Evidenz vor. Es wird daher die Studie NEURO-TTRansform als bestverfügbare Evidenz berücksichtigt. Die RCT NEURO-TTRansform ermöglicht einen Vergleich zwischen Eplontersen und einer Substanz der Wirkstoffklasse der „Silencer“ (Inotersen), zu der auch die vom G-BA definierte zVT Vutrisiran gehört. Die Substanzklasse der „Silencer“ zählt zum Goldstandard in der Therapie von Patient:innen mit hATTR-PN. Direkt vergleichende Daten von „Silencern“, wie aus NEURO-TTRansform, liegen bisher nur in begrenzter Form vor. Der Studie NEURO-TTRansform kommt deshalb eine große Bedeutung für den medizinisch wissenschaftlichen Diskurs und die Patientenversorgung in Deutschland zu.

Eplontersen zeigt gegenüber Inotersen eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, insbesondere eine Reduktion des Krankheitsprogressionsrisikos (Reduktion der Serum-TTR-Konzentration), eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen (schwere UE, SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen) und eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen (Gesamtraten UE, andere UE von besonderem Interesse, UESI „Thrombozytopenie“ und wichtige UE nach SOC/PT). Gemäß AM-NutzenV ergibt sich somit ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Inotersen.

Vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung, der Beeinträchtigung des täglichen Lebens und der schwerwiegenden Folgekomplikationen, deckt die überzeugende Wirksamkeit und Verträglichkeit von Eplontersen den großen klinischen Bedarf nach einer wirksamen und verträglichen neuen Therapiealternative. Zusätzlich ermöglicht die nur einmal pro Monat und einfache, in häuslicher Umgebung durchführbare Applikation, eine niedrighschwellige Versorgung der Patient:innen, die Rücksicht auf die erheblichen Mobilitätseinschränkungen und Integrierbarkeit in den Alltag nimmt. Dadurch stellt Eplontersen eine wertvolle Erweiterung des Therapiespektrums bei hATTR-PN dar.

Aus den vorgenannten Gründen ist für Eplontersen ein Zusatznutzen zu attestieren, der jedoch mangels Verfügbarkeit direkt vergleichender Evidenz gegenüber der zVT Vutrisiran nicht quantifiziert werden kann.

Aus diesem Grund wird ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber der zVT Vutrisiran** abgeleitet. Diese Einstufung erfolgte, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine genauere Quantifizierung nicht zulässt.

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

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

Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-134: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit einer hereditären Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	Ja (Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ^a)
a: Der Zusatznutzen wird gegenüber der vom G-BA definierten zVT Vutrisiran abgeleitet.	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁸, Molenberghs 2010¹⁹). 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 2006²⁰) 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 2006²¹) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

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

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

Nicht zutreffend.

¹⁸ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁹ 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.

²⁰ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²¹ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, 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. AstraZeneca AB. Fachinformation Wainzua® 45 mg Injektionslösung im Fertigpen März 2025.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2024-B-232 04.12.2024.
3. Schilling M, Auer-Grumbach M, Baron R, Birklein F, Escolano-Lozano F, Dohrn MF, et al. Hereditäre Transthyretinamyloidose (ATTRv-Amyloidose). DGNeurologie. 2020;3:369–83.
4. Dohrn MF, Auer-Grumbach M, Baron R, Birklein F, Escolano-Lozano F, Geber C, et al. Chance or challenge, spoilt for choice? New recommendations on diagnostic and therapeutic considerations in hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy: the German/Austrian position and review of the literature. J Neurol. 2021;268:3610–25. doi:10.1007/s00415-020-09962-6.
5. Adams D, Tournev IL, Taylor MS, Coelho T, Planté-Bordeneuve V, Berk JL, et al. Efficacy and safety of vutrisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: a randomized clinical trial. Amyloid. 2023;30:18–26.
6. Adams D, Suhr OB, Dyck PJ, Litchy WJ, Leahy RG, Chen J, et al. Trial design and rationale for APOLLO, a Phase 3, placebo-controlled study of patisiran in patients with hereditary ATTR amyloidosis with polyneuropathy. BMC Neurol. 2017;17:181. doi:10.1186/s12883-017-0948-5.
7. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, Polydefkis M, Dyck PJ, Wang AK, et al. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. N Engl J Med. 2018;379:22–31.
8. AstraZeneca GmbH. Clinical Study Report: A Phase 3 Global, Open-Label, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ION-682884 in Patients with Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloid Polyneuropathy (NEURO-TTRansform) 2023.
9. Wong SS-L, Wilczynski NL, Haynes RB. Developing optimal search strategies for detecting clinically sound treatment studies in EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006;94:41–7.
10. Silva-Hernández L, Horga Hernández A, Valls Carbó A, Guerrero Sola A, Montalvo-Moraleda MT, Galán Dávila L. Red flags in patients with hereditary transthyretin amyloidosis at diagnosis in a non-endemic area of Spain. Neurologia (Engl Ed). 2023;38:87–92.
11. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon B-G, Ikeda S, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. Orphanet J Rare Dis. 2013;8:31. doi:10.1186/1750-1172-8-31.
12. Conceição I, González-Duarte A, Obici L, Schmidt HH-J, Simoneau D, Ong M-L, Amass L. "Red-flag" symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. J Peripher Nerv Syst. 2019;21:5–9. doi:10.1111/jns.12153.

13. Bundesministerium der Justiz und Verbraucherschutz (BMJV). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) § 2 Begriffsbestimmungen. 2025. https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/__2.html. Accessed 6 Mar 2025.
14. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, Yang C-C, Ueda M, Kristen AV, et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018;379:11–21.
15. AstraZeneca GmbH. Study Protocol: A Phase 3 Global, Open-Label, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ION-682884 in Patients with Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloid Polyneuropathy 2022.
16. Pinto MV, Dyck PJB, Liewluck T. Neuromuscular amyloidosis: Unmasking the master of disguise. *Muscle Nerve*. 2021;64:23–36. doi:10.1002/mus.27150.
17. Luigetti M, Romano A, Di Paolantonio A, Bisogni G, Sabatelli M. Diagnosis and Treatment of Hereditary Transthyretin Amyloidosis (hATTR) Polyneuropathy: Current Perspectives on Improving Patient Care. *Ther Clin Risk Manag*. 2020;16:109–23. doi:10.2147/TCRM.S219979.
18. Condoluci A, Théaudin M, Schwotzer R, Pazhenkottil AP, Arosio P, Averaimo M, et al. Management of transthyretin amyloidosis. *Swiss Med Wkly*. 2021;151:w30053. doi:10.4414/smw.2021.w30053.
19. Saelices L, Johnson LM, Liang WY, Sawaya MR, Cascio D, Ruchala P, et al. Uncovering the Mechanism of Aggregation of Human Transthyretin. *J Biol Chem*. 2015;290:28932–43. doi:10.1074/jbc.M115.659912.
20. Cristóbal Gutiérrez H, Pelayo-Negro AL, Gómez Gómez D, Martín Vega MÁ, Valero Domínguez M. Overview of treatments used in transthyretin-related hereditary amyloidosis: a systematic review. *Eur J Hosp Pharm*. 2020;27:194–201. doi:10.1136/ejhpharm-2018-001823.
21. Dyck PJ, HUGHES RA, O'BRIEN PC. Quantitating Overall Neuropathic Symptoms, Impairments, and Outcomes. In: Dyck PJ, editor. *Peripheral neuropathy*. Philadelphia, Pa. u.a.: Saunders; 2005. p. 1031–1051. doi:10.1016/B978-0-7216-9491-7.50043-0.
22. Dyck PJ, editor. *Peripheral neuropathy*. Philadelphia, Pa. u.a.: Saunders; 2005.
23. Dyck PJB, González-Duarte A, Obici L, Polydefkis M, Wiesman JF, Antonino I, et al. Development of measures of polyneuropathy impairment in hATTR amyloidosis: From NIS to mNIS + 7. *J Neurol Sci*. 2019;405:116424. doi:10.1016/j.jns.2019.116424.
24. Dyck PJ, Kincaid JC, Dyck PJB, Chaudhry V, Goyal NA, Alves C, et al. Assessing mNIS+7Ionis and international neurologists' proficiency in a familial amyloidotic polyneuropathy trial. *Muscle Nerve*. 2017;56:901–11. doi:10.1002/mus.25563.
25. Suanprasert N, Berk JL, Benson MD, Dyck PJB, Klein CJ, Gollob JA, et al. Retrospective study of a TTR FAP cohort to modify NIS+7 for therapeutic trials. *J Neurol Sci*. 2014;344:121–8. doi:10.1016/j.jns.2014.06.041.
26. AstraZeneca GmbH. Statistical Analysis Plan: A Phase 3 Global, Open-Label, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ION-682884 in Patients with Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloid Polyneuropathy 2023.

27. Coelho T, Vinik A, Vinik EJ, Tripp T, Packman J, Grogan DR. Clinical measures in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Muscle Nerve*. 2016;55:323–32. doi:10.1002/mus.25257.
28. Turner-Stokes L, Thu A, Williams H, Casey R, Rose H, Siegert RJ. The Neurological Impairment Scale: reliability and validity as a predictor of functional outcome in neurorehabilitation. *Disabil Rehabil*. 2014;36:23–31. doi:10.3109/09638288.2013.775360.
29. Dyck PJ, Davies JL, Litchy WJ, O'Brien PC. Longitudinal assessment of diabetic polyneuropathy using a composite score in the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort. *Neurology*. 1997;49:229–39. doi:10.1212/wnl.49.1.229.
30. Peripheral Nerve Society. Diabetic polyneuropathy in controlled clinical trials: Consensus Report of the Peripheral Nerve Society. *Ann Neurol*. 1995;38:478–82. doi:10.1002/ana.410380323.
31. Dyck PJ, Kratz KM, Lehman KA, Karnes JL, Melton LJ, O'Brien PC, et al. The Rochester Diabetic Neuropathy Study: design, criteria for types of neuropathy, selection bias, and reproducibility of neuropathic tests. *Neurology*. 1991;41:799–807. doi:10.1212/wnl.41.6.799.
32. Kaku M, Berk JL. Neuropathy Associated with Systemic Amyloidosis. *Semin Neurol*. 2019;39:578–88. doi:10.1055/s-0039-1688994.
33. Adams D, Coelho T, Obici L, Merlini G, Mincheva Z, Suanprasert N, et al. Rapid progression of familial amyloidotic polyneuropathy: a multinational natural history study. *Neurology*. 2015;85:675–82. doi:10.1212/WNL.0000000000001870.
34. Yarlas A, Lovley A, Brown D, Vera-Llonch M, Khella S, Karam C. The impact of inotersen on Neuropathy Impairment Score in patients with hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy. *BMC Neurol*. 2023;23:108. doi:10.1186/s12883-023-03116-7.
35. Hanewinkel R, Ikram MA, van Doorn PA. Assessment scales for the diagnosis of polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst*. 2016;21:61–73. doi:10.1111/jns.12170.
36. Dyck PJ, Boes CJ, Mulder D, Millikan C, Windebank AJ, Dyck PJB, Espinosa R. History of standard scoring, notation, and summation of neuromuscular signs. A current survey and recommendation. *J Peripher Nerv Syst*. 2005;10:158–73. doi:10.1111/j.1085-9489.2005.0010206.x.
37. Xiong Q, Lu B, Ye H, Wu X, Zhang T, Li Y. The Diagnostic Value of Neuropathy Symptom and Change Score, Neuropathy Impairment Score and Michigan Neuropathy Screening Instrument for Diabetic Peripheral Neuropathy. *Eur Neurol*. 2015;74:323–7. doi:10.1159/000441449.
38. Vinik A, Ullal J, Parson HK, Casellini CM. Diabetic neuropathies: clinical manifestations and current treatment options. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2006;2:269–81. doi:10.1038/ncpendmet0142.
39. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 – Tafamidis Meglumine. 2012. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1498/2012-06-07_AM-RL-XII_Tafamidis_BAnz.pdf. Accessed 22 Jul 2024.

40. Dyck PJB, Coelho T, Cruz MW, Brannagan T, Khella S, Karam C, et al. Responsiveness of Neuropathy Symptom and Change (NSC) Score Components in Inotersen Treatment of Hereditary Transthyretin Amyloidosis Polyneuropathy (P3.9-060). *Neurology* 2019. doi:10.1212/WNL.92.15_supplement.P3.9-060.
41. Wixner J, Mundayat R, Karayal ON, Anan I, Karling P, Suhr OB. THAOS: gastrointestinal manifestations of transthyretin amyloidosis - common complications of a rare disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:61. doi:10.1186/1750-1172-9-61.
42. Inês M, Coelho T, Conceição I, Ferreira L, Carvalho M de, Costa J. Health-related quality of life in hereditary transthyretin amyloidosis polyneuropathy: a prospective, observational study. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15:67. doi:10.1186/s13023-020-1340-x.
43. Lovley A, Raymond K, Guthrie SD, Pollock M, Sancherawala V, White MK. Patient-reported burden of hereditary transthyretin amyloidosis on functioning and well-being. *Journal of Patient-Reported Outcomes.* 2021;5:3. doi:10.1186/s41687-020-00273-y.
44. Baer G, Smith M. The recovery of walking ability and subclassification of stroke. *Physiother Res Int.* 2001;6:135–44. doi:10.1002/pri.222.
45. van Loo MA, Moseley AM, Bosman JM, Bie RA de, Hassett L. Test-re-test reliability of walking speed, step length and step width measurement after traumatic brain injury: a pilot study. *Brain Inj.* 2004;18:1041–8. doi:10.1080/02699050410001672314.
46. Hadden RD, Sharrack B, Bensa S, Soudain SE, Hughes RA. Randomized trial of interferon beta-1a in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology.* 1999;53:57–61. doi:10.1212/wnl.53.1.57.
47. Kilidireas C, Anagnostopoulos A, Karandreas N, Mouselimi L, Dimopoulos M-A. Rituximab therapy in monoclonal IgM-related neuropathies. *Leuk Lymphoma.* 2006;47:859–64. doi:10.1080/14786410500441664.
48. Thompson N, Choudhary P, Hughes RA, Quinlivan RM. A novel trial design to study the effect of intravenous immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol.* 1996;243:280–5. doi:10.1007/BF00868527.
49. Middleton A, Fritz SL, Lusardi M. Walking speed: the functional vital sign. *J Aging Phys Act.* 2015;23:314–22. doi:10.1123/japa.2013-0236.
50. Aimo A, Rapezzi C, Perfetto F, Cappelli F, Palladini G, Obici L, et al. Quality of life assessment in amyloid transthyretin (ATTR) amyloidosis. *Eur J Clin Invest.* 2021;51:e13598. doi:10.1111/eci.13598.
51. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Wirkstoff: Patisiran. 2019. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2660/2018-10-01_Nutzenbewertung-G-BA_Patisiran-D-391.pdf. Accessed 1 Apr 2024.
52. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Vutrisiran (Hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie (Stadium 1 oder 2)). 2023. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9413/2023-04-06_AM-RL-XII_Vutrisiran_D-877_TrG.pdf. Accessed 15 Feb 2025.

53. Yarlas A, Gertz MA, Dasgupta NR, Obici L, Pollock M, Ackermann EJ, et al. Burden of hereditary transthyretin amyloidosis on quality of life. *Muscle Nerve*. 2019;60:169–75. doi:10.1002/mus.26515.
54. Lopes A, Sousa A, Fonseca I, Branco M, Rodrigues C, Coelho T, et al. Life paths of patients with transthyretin-related familial amyloid polyneuropathy Val30Met: a descriptive study. *J Community Genet*. 2018;9:93–9. doi:10.1007/s12687-017-0338-0.
55. Wuehr M, Schniepp R, Schlick C, Huth S, Pradhan C, Dieterich M, et al. Sensory loss and walking speed related factors for gait alterations in patients with peripheral neuropathy. *Gait Posture*. 2014;39:852–8. doi:10.1016/j.gaitpost.2013.11.013.
56. Hawkins PN, Ando Y, Dispenzeri A, Gonzalez-Duarte A, Adams D, Suhr OB. Evolving landscape in the management of transthyretin amyloidosis. *Ann Med*. 2015;47:625–38. doi:10.3109/07853890.2015.1068949.
57. Suhr O, Danielsson A, Rydh A, Nyhlin N, Hietala SO, Steen L. Impact of gastrointestinal dysfunction on survival after liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy. *Dig Dis Sci*. 1996;41:1909–14.
58. Hund E, Kristen A, Auer-Grumbach M, Geber C, Birklein F, Schulte-Mattler W, et al. Transthyretin-Amyloidose (ATTR-Amyloidose): Empfehlungen zum Management in Deutschland und Österreich. *Akt Neurol*. 2018;45:605–16.
59. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Wirkstoff: Inotersen. 2019. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2641/2018-10-01_Nutzenbewertung-G-BA_Inotersen-D-381.pdf. Accessed 2 Apr 2024.
60. van Nes SI, Vanhoutte EK, van Doorn PA, Hermans M, Bakkers M, Kuitwaard K, et al. Rasch-built Overall Disability Scale (R-ODS) for immune-mediated peripheral neuropathies. *Neurology*. 2011;76:337–45. doi:10.1212/WNL.0b013e318208824b.
61. Binda D, Vanhoutte EK, Cavaletti G, Cornblath DR, Postma TJ, Frigeni B, et al. Rasch-built Overall Disability Scale for patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN-R-ODS). *Eur J Cancer*. 2013;49:2910–8. doi:10.1016/j.ejca.2013.04.004.
62. Gwathmey KG, Conaway MR, Sadjadi R, Joshi A, Barnett C, Bril V, et al. Construction and validation of the chronic acquired polyneuropathy patient-reported index (CAP-PRI): A disease-specific, health-related quality-of-life instrument. *Muscle Nerve*. 2016;54:9–17. doi:10.1002/mus.24985.
63. Mygland A, Monstad P. Chronic acquired demyelinating symmetric polyneuropathy classified by pattern of weakness. *Arch Neurol*. 2003;60:260–4. doi:10.1001/archneur.60.2.260.
64. Brown TJ, Sedhom R, Gupta A. Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *JAMA Oncol*. 2019;5:750. doi:10.1001/jamaoncol.2018.6771.
65. Leonhard SE, Mandarakas MR, Gondim FAA, Bateman K, Ferreira MLB, Cornblath DR, et al. Diagnosis and management of Guillain-Barré syndrome in ten steps. *Nat Rev Neurol*. 2019;15:671–83. doi:10.1038/s41582-019-0250-9.
66. Obici L, Ajroud-Driss S, Lin K-P, Berk JL, Gillmore JD, Kale P, et al. Impact of Vutrisiran on Quality of Life and Physical Function in Patients with Hereditary

- Transthyretin-Mediated Amyloidosis with Polyneuropathy. *Neurol Ther.* 2023;12:1759–75. doi:10.1007/s40120-023-00522-4.
67. Adams D, Algalarrondo V, Polydefkis M, Sarswat N, Slama MS, Nativi-Nicolau J. Expert opinion on monitoring symptomatic hereditary transthyretin-mediated amyloidosis and assessment of disease progression. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16:411. doi:10.1186/s13023-021-01960-9.
68. Karam C, Mauermann ML, Gonzalez-Duarte A, Kaku MC, Ajroud-Driss S, Brannagan TH, Polydefkis M. Diagnosis and treatment of hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy in the United States: Recommendations from a panel of experts. *Muscle Nerve.* 2024;69:273–87. doi:10.1002/mus.28026.
69. Quan D, Obici L, Berk JL, Ando Y, Aldinc E, White MT, Adams D. Impact of baseline polyneuropathy severity on patisiran treatment outcomes in the APOLLO trial. *Amyloid.* 2023;30:49–58. doi:10.1080/13506129.2022.2118043.
70. Stewart M, Shaffer S, Murphy B, Loftus J, Alvir J, Cicchetti M, Lenderking WR. Characterizing the High Disease Burden of Transthyretin Amyloidosis for Patients and Caregivers. *Neurol Ther.* 2018;7:349–64. doi:10.1007/s40120-018-0106-z.
71. Conceição I, Coelho T, Rapezzi C, Parman Y, Obici L, Galán L, Rousseau A. Assessment of patients with hereditary transthyretin amyloidosis - understanding the impact of management and disease progression. *Amyloid.* 2019;26:103–11. doi:10.1080/13506129.2019.1627312.
72. Greco C, Di Gennaro F, D'Amato C, Morganti R, Corradini D, Sun A, et al. Validation of the Composite Autonomic Symptom Score 31 (COMPASS 31) for the assessment of symptoms of autonomic neuropathy in people with diabetes. *Diabet Med.* 2017;34:834–8. doi:10.1111/dme.13310.
73. Sletten DM, Suarez GA, Low PA, Mandrekar J, Singer W. COMPASS 31: a refined and abbreviated Composite Autonomic Symptom Score. *Mayo Clin Proc.* 2013;87:1196–201. doi:10.1016/j.mayocp.2012.10.013.
74. Treister R, O'Neil K, Downs HM, Oaklander AL. Validation of the composite autonomic symptom scale 31 (COMPASS-31) in patients with and without small fiber polyneuropathy. *Eur J Neurol.* 2015;22:1124–30. doi:10.1111/ene.12717.
75. Gendre T, Planté-Bordeneuve V. Strategies to improve the quality of life in patients with hereditary transthyretin amyloidosis (hATTR) and autonomic neuropathy. *Clin Auton Res.* 2019;29:25–31. doi:10.1007/s10286-019-00624-w.
76. Gonzalez-Duarte A. Autonomic involvement in hereditary transthyretin amyloidosis (hATTR amyloidosis). *Clin Auton Res.* 2019;29:245–51. doi:10.1007/s10286-018-0514-2.
77. Gonzalez-Duarte A, Valdés-Ferrer SI, Cantú-Brito C. Characteristics and natural history of autonomic involvement in hereditary ATTR amyloidosis: a systematic review. *Clin Auton Res.* 2019;29:1–9. doi:10.1007/s10286-019-00630-y.
78. Agarwal S, Bither C, Fajardo J, Franklin J, Lenderking W, Mauricio E, Shaffer S. Patient Perspective on Hereditary Transthyretin-Mediated (hATTR) Amyloidosis: A Qualitative Review. *Heart & Lung.* 2020;49:213. doi:10.1016/j.hrtlng.2020.02.016.

79. Appunni S, Rubens M, Ramamoorthy V, Saxena A, Doke M, Roy M, et al. Adverse Outcomes in Hospitalizations for Amyloid-Related Heart Failure. *Am J Cardiol.* 2023;203:169–74. doi:10.1016/j.amjcard.2023.07.023.
80. Vera-Llonch M, Reddy SR, Chang E, Tarbox MH, Pollock M. The patient journey toward a diagnosis of hereditary transthyretin (ATTRv) amyloidosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16:25. doi:10.1186/s13023-020-01623-1.
81. Reddy SR, Chang E, Tarbox MH, Broder MS, Tieu RS, Guthrie S, et al. The Clinical and Economic Burden of Newly Diagnosed Hereditary Transthyretin (ATTRv) Amyloidosis: A Retrospective Analysis of Claims Data. *Neurol Ther.* 2020;9:473–82. doi:10.1007/s40120-020-00194-4.
82. Hartmut Schmidt, Hollis Lin, Sonalee Agarwal, Madeline Merkel, Jared Gollob, Ariel Berger, et al. Impact of Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis on Use of Health Care Services: An Analysis of the APOLLO Study. 2018. https://capella.alnylam.com/wp-content/uploads/2018/03/3.-Healthcare-Burden_FINAL-1.pdf. Accessed 24 Jul 2024.
83. EUROQOL. Value sets: Instrument EQ-5D-5L. 2024. <https://euroqol.org/information-and-support/resources/value-sets/>. Accessed 9 Apr 2024.
84. Rabin R, Charro F de. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med.* 2001;33:337–43. doi:10.3109/07853890109002087.
85. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch den Beschluss vom 18. Juli 2024 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 18.11.2024 in Kraft getreten am 19. November 2024. 2024. https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3651/VerfO_2024-07-18_iK_2024-11-19.pdf. Accessed 15 Nov 2024.
86. Ferguson L, Scheman J. Patient global impression of change scores within the context of a chronic pain rehabilitation program. *The Journal of Pain.* 2009;10:S73. doi:10.1016/j.jpain.2009.01.258.
87. Rhatigan K, Hirons B, Kesavan H, Turner RD, Ebelthite C, Hull JH, et al. Patient Global Impression of Severity Scale in Chronic Cough: Validation and Formulation of Symptom Severity Categories. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice.* 2023;11:3706-3712.e1. doi:10.1016/j.jaip.2023.08.046.
88. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Wirkstoff: Givosiran. 2020. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3680/2020-04-15_Nutzenbewertung-G-BA_Givosiran_D-536.pdf. Accessed 9 Apr 2024.
89. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Wirkstoff: Fedratinib. 2021. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4518/2021-03-15_Nutzenbewertung-G-BA_Fedratinib_D-650.pdf. Accessed 9 Apr 2024.

90. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis). 2023. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9828/2023-10-05_AM-RL-XII_Dupilumab_D-915_TrG.pdf. Accessed 17 Apr 2024.
91. Tincello DG, Owen RK, Slack MC, Abrams KR. Validation of the Patient Global Impression scales for use in detrusor overactivity: secondary analysis of the RELAX study. *BJOG*. 2013;120:212–6. doi:10.1111/1471-0528.12069.
92. Viktrup L, Hayes RP, Wang P, Shen W. Construct validation of patient global impression of severity (PGI-S) and improvement (PGI-I) questionnaires in the treatment of men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *BMC Neurol*. 2012;12:30. doi:10.1186/1471-2490-12-30.
93. Gemeinsamer Bundesausschuss (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 - Ponesimod (Schubförmige Multiple Sklerose). 2022. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8510/2022-05-19_AM-RL-XII_Ponesimod_D-766_TrG.pdf. Accessed 9 Apr 2023.
94. Vinik EJ, Hayes RP, Oglesby A, Bastyr E, Barlow P, Ford-Molvik SL, Vinik AI. The development and validation of the Norfolk QOL-DN, a new measure of patients' perception of the effects of diabetes and diabetic neuropathy. *Diabetes Technol Ther*. 2005;7:497–508. doi:10.1089/dia.2005.7.497.
95. Vinik EJ, Vinik AI, Paulson JF, Merkies ISJ, Packman J, Grogan DR, Coelho T. Norfolk QOL-DN: validation of a patient reported outcome measure in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst*. 2014;19:104–14. doi:10.1111/jns5.12059.
96. Vinik EJ, Paulson JF, Ford-Molvik SL, Vinik AI. German-translated Norfolk quality of life (QOL-DN) identifies the same factors as the English version of the tool and discriminates different levels of neuropathy severity. *J Diabetes Sci Technol*. 2008;2:1075–86. doi:10.1177/193229680800200616.
97. Gemeinsamer Bundesausschuss (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 – Patisiran. 2019. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5647/2019-03-22_AM-RL-XII_Patisiran_D-391_TrG.pdf. Accessed 15 Feb 2025.
98. Gemeinsamer Bundesausschuss (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 – Inotersen. 2019. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5646/2019-03-22_AM-RL-XII_Inotersen_D-381_TrG.pdf. Accessed 15 Feb 2025.
99. Gemeinsamer Bundesausschuss (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 Tafamidis: Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze (Amyloidose mit Polyneuropathie). 2021. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7538/2021-05-20_AM-RL-XII_Tafamidis_D-612_TrG.pdf. Accessed 15 Feb 2025.
100. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Patisiran (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30 Mio. Euro Grenze: Hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie (Stadium 1 oder 2)). 2024. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10496/2024-05-16_AM-RL-XII_Patisiran_D-993_TrG.pdf. Accessed 15 Feb 2025.
101. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung Dossierbewertung für Orphan Drugs Siltuximab 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: Siltuximab. 2014. <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-546/Nutzenbewertung%20G-BA.pdf>. Accessed 22 Jul 2024.
102. Gemeinsamer Bundesausschuss (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 - Dasabuvir. 2015. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3277/2015-07-16_AM-RL-XII_Dasabuvir_2015-02-01-D-152_TrG.pdf. Accessed 22 Jul 2024.
103. International Council for Harmonization (ICH). Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline for good clinical practice E6(R2). 2016. https://database.ich.org/sites/default/files/S7A_Guideline.pdf. Accessed 2 Apr 2024.
104. Conceição I, Berk JL, Weiler M, Kowacs PA, Dasgupta NR, Khella S, et al. Switching from inotersen to eplontersen in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: analysis from NEURO-TTRansform. *J Neurol*. 2024;271:6655–66. doi:10.1007/s00415-024-12616-6.
105. Masri A, Maurer MS, Claggett BL, Kulac I, Waddington Cruz M, Conceição I, et al. Effect of Eplontersen on Cardiac Structure and Function in Patients With Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *Journal of Cardiac Failure*. 2024;30:973–80. doi:10.1016/j.cardfail.2023.11.016.
106. Coelho T, Marques W, Dasgupta NR, Chao C-C, Parman Y, França MC, et al. Eplontersen for Hereditary Transthyretin Amyloidosis With Polyneuropathy. *JAMA*. 2023;330:1448–58. doi:10.1001/jama.2023.18688.
107. Coelho T, Waddington Cruz M, Chao C-C, Parman Y, Wixner J, Weiler M, et al. Characteristics of Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis-Polyneuropathy (ATTRv-PN) in NEURO-TTRansform, an Open-label Phase 3 Study of Eplontersen. *Neurol Ther*. 2023;12:267–87. doi:10.1007/s40120-022-00414-z.
108. Wixner J, Berk JL, Adams D, Polydefkis M, Conceição I, Attarian S, et al. Effects of eplontersen on symptoms of autonomic neuropathy in hereditary transthyretin-mediated amyloidosis: secondary analysis from the NEURO-TTRansform trial. *Amyloid*. 2025;32:29–38. doi:10.1080/13506129.2024.2427290.

109. ClinicalTrialsGOV. NEURO-TTRansform: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Eplontersen (Formerly Known as ION-682884, IONIS-TTR-LRx and AKCEA-TTR-LRx) in Participants With Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloid Polyneuropathy: NCT04136184. 2024. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04136184>. Accessed 18 Feb 2025.
110. WHO-ICTRP. Study to determine the effectiveness and safety of ION-682884 in patients with Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloid Polyneuropathy: ION-682884-CS3 / 2019-001698-10-GB. 2024. Accessed 18 Feb 2025.
111. EU-CTR. A Phase 3 Global, Open-Label, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ION-682884 in Patients with Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloid Polyneuropathy: 2019-001698-10. 2020. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001698-10. Accessed 18 Feb 2025.
112. AstraZeneca GmbH. Clinical Study Report (Interim Study Report) - A Phase 3 Global, Open-Label, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ION-682884 in Patients with Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloid Polyneuropathy 2022.
113. Parman Y, Adams D, Obici L, Galán L, Guergueltcheva V, Suhr OB, Coelho T. Sixty years of transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) in Europe: where are we now? A European network approach to defining the epidemiology and management patterns for TTR-FAP. *Curr Opin Neurol*. 2016;29:3-13.
114. Adams D, Ando Y, Beirão JM, Coelho T, Gertz MA, Gillmore JD, et al. Expert consensus recommendations to improve diagnosis of ATTR amyloidosis with polyneuropathy. *J Neurol*. 2021;268:2109–22.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²²] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²² Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.03.2025	
Zeitsegment	Embase <1974 to 2025 March 14>	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp familial amyloid polyneuropathy/ or exp amyloid neuropathy/	3971
2	(Hereditary Transthyretin Amyloid* Polyneuropathy or Familial Amyloid Polyneuropathy or hATTR or (polyneuropathy adj3 hereditary transthyretin-mediated amyloidosis) or ATTRv).af.	4031
3	1 or 2	5265
4	exp eplontersen/	116
5	(Eplontersen or WAINZUA or ION-682884 or IONIS-TTR-LRx or AKCEA-TTR-LRx).af.	124
6	1637600-16-8.rn.	113
7	4 or 5 or 6	124
8	random*.tw.	2179302
9	placebo*.mp.	553438
10	double-blind*.tw.	259785
11	8 or 9 or 10	2467212
12	3 and 7 and 11	26
13	remove duplicates from 12	26

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.03.2025	
Zeitsegment	<1946 to March 12, 2025>	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp familial amyloid polyneuropathy/ or exp amyloid neuropathy/ or exp Amyloid Neuropathies, Familial/	3376
2	(Hereditary Transthyretin Amyloid* Polyneuropathy or Familial Amyloid Polyneuropathy or hATTR or (polyneuropathy adj3 hereditary transthyretin-mediated amyloidosis) or ATTRv).af.	1621

3	1 or 2	3967
4	(Eplontersen or WAINZUA or ION-682884 or 1637600-16-8 or IONIS-TTR-LRx or AKCEA-TTR-LRx).af.	35
5	randomized controlled trial.pt.	633452
6	randomi#ed.mp.	1172788
7	placebo.mp.	265085
8	5 or 6 or 7	1241396
9	3 and 4 and 8	9
10	remove duplicates from 9	9

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.03.2025	
Zeitsegment	<1991 - February 2025>	
Suchfilter	Keine Einschränkung	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp familial amyloid polyneuropathy/ or exp amyloid neuropathy/ or exp Amyloid Neuropathies, Familial/	111
2	(Hereditary Transthyretin Amyloid* Polyneuropathy or Familial Amyloid Polyneuropathy or hATTR or (polyneuropathy adj3 hereditary transthyretin-mediated amyloidosis) or ATTRv).af.	267
3	1 or 2	325
4	(Eplontersen or WAINZUA or ION-682884 or 1637600-16-8 or IONIS-TTR-LRx or AKCEA-TTR-LRx).af.	31
5	3 and 4	23
6	remove duplicates from 5	23

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	18.02.2025
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	eplontersen OR WAINZUA OR ION-682884
Treffer	13

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	18.02.2025
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	eplontersen OR WAINZUA OR ION-682884
Treffer	3

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch.aspx
Datum der Suche	18.02.2025
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	eplontersen OR WAINZUA OR ION-682884
Treffer	18

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

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

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
1	Cochrane Central Register of Controlled Trials: NEURO-TTRansform: a Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Eplontersen (Formerly Known as ION-682884, IONIS-TTR-LRx and AKCEA-TTR-LRx) in Participants With Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloid Polyneuropathy. 2019. CN-01994247. Verfügbar unter: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01994247/	A7
2	Cochrane Central Register of Controlled Trials: Study to determine the effectiveness and safety of ION-682884 in patients with Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloid Polyneuropathy. 2020. CN-02169206. Verfügbar unter: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02169206/full?highlightAbstract=ion%7C682884	A7
3	Coelho, Teresa; Ando, Yukio; Benson, Merrill D.; Berk, John L.; Waddington-Cruz, Márcia; Dyck, Peter J.; Gillmore, Julian D. et al. 2021. Design and Rationale of the Global Phase 3 NEURO-TTRansform Study of Antisense Oligonucleotide AKCEA-TTR-LRx (ION-682884-CS3) in Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloid Polyneuropathy. <i>Neurology and Therapy</i> , 10 (1), 375–389	A4
4	Folkvaljon F, Gertz M, Gillmore JD, Khella S, Masri A, Maurer MS, Cruz MW, Wixner J, Chen J, Reicher B, Kwok J, Yarlas A, Berk JL. Estimating Meaningful Differences in Measures of Neuropathic Impairment, Health-Related Quality of Life, and Nutritional Status in Patients With Hereditary Transthyretin Amyloidosis. <i>Muscle Nerve</i> . 2025 Jan;71(1):96-107	A7
5	Itzhaki Ben Zadok, Osnat; Falk, Rodney H. 2023. Variant and wild type transthyretin amyloidosis: two sides of the same coin or different currencies in different pockets? <i>European Journal of Heart Failure</i> , 25 (4), 525–527	A7

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge 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

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
ClinicalTrials.gov	13	12 (Nr. 1 bis 12)	1
EU-CTR	3	2 (Nr. 13 bis 14)	1
ICTRP	18	17 (Nr. 15 bis 31)	1
Summe	$\Sigma = 34$	$\Sigma = 31$	$\Sigma = 3$

Nr.	Studien-ID	Ausgeschlossene Studie	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
1)	NCT04843020	ION-682884 in Patients With TTR Amyloid Cardiomyopathy: NCT04843020. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04843020 , abgerufen am 18.02.2025.	A7
2)	NCT04302064	A Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Single-Ascending and Multiple Doses of Eplontersen (Formerly Known as ION-682884, IONIS-TTR-LRx and AKCEA-TTR-LRx) in Healthy Japanese Participants: NCT04302064. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04302064 , abgerufen am 18.02.2025.	A1
3)	NCT05259072	carDio-ttranSSfOrm nucLEar Imaging Study: NCT05259072. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05259072 , abgerufen am 18.02.2025.	A7
4)	NCT03728634	Evaluate the Safety and Tolerability, as Well as the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profiles of Single and Multiple Doses of Eplontersen Administered Subcutaneously to Healthy Volunteers and Patients With Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis (hATTR): NCT03728634. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03728634 , abgerufen am 18.02.2025.	A1
5)	NCT05071300	A Study to Assess the Long-Term Safety and Efficacy of Eplontersen (Formerly Known as ION-682884, IONIS-TTR-LRx and AKCEA-	A5

Nr.	Studien-ID	Ausgeschlossene Studie	Ausschlussgrund
		TTR-LRx) in Patients With Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloid Polyneuropathy: NCT05071300. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05071300 , abgerufen am 18.02.2025.	
6)	NCT06527755	A Study to Assess the PK, PD, Safety and Tolerability of Eplontersen in Healthy Chinese Volunteers: NCT06527755. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06527755 , abgerufen am 18.02.2025.	A1
7)	NCT05667493	An Extension Study to Assess Long-Term Safety of Eplontersen in Adults With Transthyretin-Mediated Amyloid Cardiomyopathy (ATTR-CM): NCT05667493. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05667493 , abgerufen am 18.02.2025.	A7
8)	NCT06073574	CARDIO-TTRansform Magnetic Resonance Imaging (MRI) Sub-study: NCT06073574. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06073574 , abgerufen am 18.02.2025.	A7
9)	NCT04136171	CARDIO-TTRansform: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Eplontersen (Formerly Known as ION-682884, IONIS-TTR-LRx and AKCEA-TTR-LRx) in Participants With Transthyretin-Mediated Amyloid Cardiomyopathy (ATTR CM): NCT04136171. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04136171 , abgerufen am 18.02.2025.	A7
10)	NCT06194825	EPIC-ATTR: A Study to Evaluate the Effect of Eplontersen on the Transthyretin Reduction and Long-term Safety in Chinese Subjects With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: NCT06194825. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06194825 , abgerufen am 18.02.2025.	A1
11)	NCT06465810	Non-interventional Study of Patients With Transthyretin (ATTR) Amyloidosis: NCT06465810. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06465810 , abgerufen am 18.02.2025.	A5
12)	NCT06073587	The CARDIO-TTRansform Scintigraphy Sub-study: NCT06073587. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06073587 , abgerufen am 18.02.2025.	A7
EU-CTR			
13)	2019-002835-27	A Phase 3 Global, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ION-682884 in Patients with Transthyretin-Mediated Amyloid Cardiomyopathy (ATTR CM): 2019-002835-27. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002835-27 , abgerufen am 18.02.2025.	A7
14)	2021-001427-40	An Open-Label, Extension Study to Assess the Long-Term Safety and Efficacy of ION-682884 in Patients with Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloid Polyneuropathy: 2021-001427-40. Ionis Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A5

Nr.	Studien-ID	Ausgeschlossene Studie	Ausschlussgrund
		search/search?query=eudract_number:2021-001427-40, abgerufen am: 18.02.2025.	
ICTRP			
15)	ION-682884-CS1	A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of AKCEA-TTR-LRx in Healthy Volunteers and Patients With Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis: ION-682884-CS1. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ION-682884-CS1 , abgerufen am 18.02.2025.	A1
16)	ION-682884-CS20	A Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Single-Ascending and Multiple Doses of AKCEA-TTR-LRx in Healthy Japanese Participants: ION-682884-CS20. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ION-682884-CS20 , abgerufen am 18.02.2025.	A1
17)	2021P000784	ION-682884 in Patients With TTR Amyloid Cardiomyopathy. 2021P000784. Edited by Brigham and Women's Hospital. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=2021P000784 , abgerufen am 18.02.2025.	A7
18)	2019-002835-27	A global trial to determine the effectiveness and safety of ION-682884 in patients with Transthyretin-Mediated Amyloid Cardiomyopathy (ATTR-CM): NCT04136171 / U1111-1311-9891;2019-002835-27. Ionis Pharmaceuticals Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04136171;U1111-1311-9891;2019-002835-27 , abgerufen am: 18.02.2025.	A7
19)	2019-001698-10-NL	A Phase 3 Global, Open-Label, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ION-682884 in Patients with Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloid Polyneuropathy: EUCTR2019-001698-10-NL / NCT04136184; NL73848.000.21. Ionis Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001698-10-NL;NCT04136184;NL73848.000.21 , abgerufen am: 18.02.2025.	A7
20)	2021-001427-40	A Study to Assess the Long-Term Safety and Efficacy of Eplontersen (Formerly Known as ION-682884, IONIS-TTR-LRx and AKCEA-TTR-LRx) in Patients With Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloid Polyneuropathy: 2021-001427-40 / ION-682884-CS13. Ionis Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=2021-001427-40;ION-682884-CS13 , abgerufen am: 18.02.2025.	A5
21)	D8450C00006	A Study to Assess the PK, PD, Safety and Tolerability of Eplontersen in Healthy Chinese Volunteers. D8450C00006. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=D8450C00006 , abgerufen am 18.02.2025.	A1
22)	EUCTR2019-002835-27-SE	A global trial to determine the effectiveness and safety of ION-682884 in patients with Transthyretin-Mediated Amyloid Cardiomyopathy (ATTR CM) EUCTR2019-002835-27-SE / ION-682884-CS2/NCT04136171 Ionis Pharmaceuticals, Inc. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-	A7

Nr.	Studien-ID	Ausgeschlossene Studie	Ausschlussgrund
		<u>002835-27-SE</u> abgerufen am: 18.02.2025.	
23)	2019-002835-27	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ION-682884 in Participants With Transthyretin-Mediated Amyloid Cardiomyopathy (ATTR CM): NCT04136171 / 2019-002835-27. Buchele Gustavo (Hrsg.). Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04136171;2019-002835-27 , abgerufen am: 18.02.2025.	A7
24)	2022-000826-74	An Extension Study to Assess Long-Term Safety of Eplontersen in Adults With Transthyretin-Mediated Amyloid Cardiomyopathy (ATTR-CM). 2022-000826-74 / ION-682884-CS12. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=2022-000826-74;ION-682884-CS12 , abgerufen am 18.02.2025.	A5
25)	NCT05667493	An Extension Study to Assess Long-Term Safety of Eplontersen in Adults With Transthyretin-Mediated Amyloid Cardiomyopathy (ATTR-CM): NCT05667493 / U1111-1285-6834. Ionis Pharmaceuticals Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05667493;U1111-1285-6834 , abgerufen am: 18.02.2025.	A7
26)	2019-002835-27	CARDIO-TTRansform Magnetic Resonance Imaging (MRI) Sub-study: 2019-002835-27 / ION-682884-CS2MRI. Ionis Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=2019-002835-27;ION-682884-CS2MRI , abgerufen am: 18.02.2025.	A5
27)	2019-002835-27	CARDIO-TTRansform: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Eplontersen (Formerly Known as ION-682884, IONIS-TTR-LRx and AKCEA-TTR-LRx) in Participants With Transthyretin-Mediated Amyloid Cardiomyopathy (ATTR CM): 2019-002835-27 / ION-682884-CS2. Ionis Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=2019-002835-27;ION-682884-CS2 , abgerufen am: 18.02.2025.	A7
28)	D8450C00005	EPIC-ATTR: A Study to Evaluate the Effect of Eplontersen on the Transthyretin Reduction and Long-term Safety in Chinese Subjects With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. D8450C00005. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=D8450C00005 , abgerufen am 18.02.2025.	A1
29)	2021-001427-40-PT	Study to Assess the Long-Term Safety and Efficacy of ION-682884 in Patients with Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloid Polyneuropathy: ION-682884-CS13 / 2021-001427-40-PT. Ionis Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ION-682884-CS13;2021-001427-40-PT , abgerufen am: 18.02.2025.	A7
30)	2019-001698-10-GB	Study to determine the effectiveness and safety of ION-682884 in patients with Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloid Polyneuropathy: ION-682884-CS3 / 2019-001698-10-GB. Ionis Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ION-682884-CS3;2019-001698-10-GB , abgerufen am: 18.02.2025.	A7

Nr.	Studien-ID	Ausgeschlossene Studie	Ausschlussgrund
31)	2019-002835-27	The CARDIO-TTRansform Scintigraphy Sub-study: 2019-002835-27 / ION-682884-CS2-Scintigraphy. Ionis Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=2019-002835-27;ION-682884-CS2-Scintigraphy , abgerufen am: 18.02.2025.	A5

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-135 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Abbildung 4-3 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-135 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NEURO-TTRansform

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<i>A phase 3 global, open-label, randomized study to evaluate the efficacy and safety of ION-682884 in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloid polyneuropathy.</i> Primäres Ziel: Das primäre Ziel der Studie ist die Bewertung der Wirksamkeit von Eplontersen (ION-682884) nach Verabreichung über 65 Wochen im Vergleich zur Kontrollgruppe der Placebo-Kohorte in der ISIS 420915-CS2 (NEURO-TTR)-Studie bei Patient:innen mit hereditärer Transthyretin-vermittelter Amyloidose mit Polyneuropathie (hATTR-PN), basierend auf der Veränderung der folgenden Messwerte gegenüber dem Ausgangswert: • Serum-Transthyretin (TTR)-Konzentration • <i>Modified Neuropathy Impairment Score +7 (mNIS+7)</i> • <i>Norfolk Quality of Life - Diabetic Neuropathy (Norfolk QoL-DN)</i> Sekundäres Ziel: Bewertung der Wirksamkeit von Eplontersen im Vergleich zur Placebo-Kohorte in der NEURO-TTR Studie, basierend auf der Veränderung der folgenden Messwerte gegenüber dem Ausgangswert: • <i>Neuropathy Symptom and Change (NSC) Score</i> • <i>Physical Component Summary (PCS) Score of Short Form-36 (SF-36)-Survey</i> • <i>Polyneuropathy Disability (PND)-Score</i> • <i>Modified Body Mass Index (mBMI)</i> Sicherheitsziele: Bestimmung der Sicherheit und Verträglichkeit von Eplontersen (ION-682884) in Patient:innen mit einer hATTR-PN, basierend auf der Veränderung der folgenden Messwerte gegenüber dem Ausgangswert: • <i>Platelet Count</i> • <i>Renal Function</i> • <i>Presence of Adverse Events (AE)</i> Explorative Studienziele: Bestimmung der Wirksamkeit von Eplontersen, basierend auf der Veränderung der folgenden Messwerte gegenüber dem Ausgangswert:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• <i>Modified Neuropathy Impairment Score +7</i> (mNIS+7) in Woche 85 • <i>Patient Global Impression of Severity</i> (PGI-S) und <i>Patient Global Impression of Change</i> (PGI-C) in den Wochen 37 und 85 • Im Vergleich zur externen Placebo-Kohorte der ALN-TTR02-004-Studie (APOLLO-Studie, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01960348) in den folgenden Maßnahmen: ○ <i>Norfolk QoL-DN</i> in Woche 85 ○ <i>10-Meter Walk Test</i> (10MWT) in den Wochen 37 und 81 ○ <i>Rasch-built Overall Disability Score</i> (R-ODS) in den Wochen 37 und 81 ○ <i>Composite Autonomic Symptom Score-31</i> (COMPASS-31) in den Wochen 37 und 81 ○ 5-Level-Version des EQ-5D (EQ-5D-5L) in den Wochen 37 und 81 Die Wirksamkeit von ION-682884 im Vergleich zur Placebo-Kohorte der NEURO-TTR-Studie zu bewerten, in: • Veränderung vom Ausgangswert im SF-36 in Woche 35 • Häufigkeit aller Krankenhausaufenthalte (bei allen Patient:innen und bei Patient:innen mit kardialer Beteiligung) bis Woche 66 • Veränderung vom Ausgangswert in den Parametern des transthorakalen Echokardiogramms (ECHO), einschließlich linksventrikulärer (LV) Masse, LV-Wanddicke, Dicke des interventrikulären Septums (IVS) und globaler longitudinaler Dehnung (GLS), bei Patient:innen mit kardialer Beteiligung in Woche 65 • Veränderung vom Ausgangswert im N-terminalen pro b-Typ natriuretischen Peptid (NT-proBNP) bei Patient:innen mit kardialer Beteiligung in Woche 65 • Veränderung vom Ausgangswert in PGI-S und PGI-C in Woche 37 und 85
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, im Verhältnis 6:1 randomisierte, offene Phase-3-Studie
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendment 1 (06.08.2019): • Der Plan zur Sequenzierung des gesamten Genoms in dieser Studie wurde zurückgezogen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Amendment 2 (18.09.2019): • Aufnahme der Endpunkte EQ-5D-5L und COMPASS-31. (Begründung: zur Unterstützung gesundheitsökonomischer Bewertungen und zur Beurteilung der Wirksamkeit von Eplontersen bei autonomen Symptomen) • Komplement- und <i>Retinol Binding Protein 4</i> (RBP4)-Untersuchungen wurden entfernt. (Begründung: Änderungen im Komplement wurde in Menschen, die mit <i>Anti-Sense Oligonucleotide</i> (ASO) behandelt wurden, nicht beobachtet. Serum-RBP4 spiegelt TTR wider und wurde als unnötige Untersuchung eingestuft.) • Das Ausschlusskriterium „Vorliegen eines bekannten Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ-2-Diabetes mellitus“ wurde eingefügt Das Ausschlusskriterium „<i>Glycated Hemoglobin Test</i> (HbA1C) $\geq 9,5\%$“ wurde aktualisiert zu „HbA1C $\geq 7\%$“. (Begründung: zur Harmonisierung der Populationen dieser Studie und der externen Placebo-Kohorte.) • Änderung bei Vitamin A-Ergänzungspräparaten: von der zur Bereitstellung durch das Studienzentrum zur Vorgabe, dass Patient:innen diese entsprechend den örtlichen Vorschriften und Verfügbarkeit einnehmen müssen. (Begründung: um die Flexibilität bei der Beschaffung von Vitamin A nach lokalen Gegebenheiten zu ermöglichen.) • Änderung der Auflistung der Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch, sowie Studienausschluss. (Begründung: Harmonisierung des Protokolls mit dem Phase-3-Studie ION-682884-CS2 ATTR Kardiomyopathie Studienprotokoll, um die gleichzeitige Durchführung der Studien in den Studienzentren zu bewerkstelligen.) • Änderung der Verblindung des Sponsors für ko-primäre Endpunkte zu Verblindung des Sponsors für mNIS+7 und Norfolk QoL-DN. (Begründung: Entfernung von RBP4, für TTR verbleibt der Sponsor unverblindet.) • Änderung in der Darstellung der Appendixes A, B und C. (Begründung: Um die Konsistenz zwischen der Studie und der Studie NEURO-TTR zu gewährleisten.) Amendment 3 (04.12.2019 - <i>Germany</i>): • Änderung des Ausschlusskriteriums 2f von Thrombozytenzahl $<125 \times 10^9/L$ zu $<150 \times 10^9/L$, sowie Therapieabbruch, wenn die Thrombozytenzahl

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		weniger als $75 \times 10^9/L$ beträgt. (Begründung: Forderung des BfArM.) Amendment 4 (30.01.2020): • Aufnahme der explorativen Endpunkte PGI-S und PGI-C (Begründung: um zusätzliche Ergebnisse zur Wirksamkeit zu erheben.) • Korrektur des Ausschlusskriteriums Monoklonale Gammopathie von unbestimmter Bedeutung (MGUS) und/oder Ratio der freien Leichtketten von Immunglobulinen: vom Bereich $>0,26$ und $<1,65$ zu $<0,26$ und $>1,65$ (Begründung: Typografischer Fehler) • Aufnahme des <i>International Normalized Ratio</i> (INR) in die Liste der notwendigen Laboruntersuchungen wenn Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) während der Studie bei $>3x$ <i>Upper Limit Normal</i> (ULN) (oder $2x$ Baselinewert falls dieser $>ULN$ war) lag. (Begründung: Sicherheitserhebung) • Weitere typografische Korrekturen sowie zusätzliche Klarstellungen. Amendment 5 (12.08.2021): • Aufnahme in Ausschlussgründe, dass COVID-19 mRNA-Impfstoffe kein Ausschlussgrund darstellen. • Aktualisierungen in der Beschreibung der Sicherheitsbeobachtung (Begründung: Zur Berücksichtigung der Unterschiede zwischen Eplontersen und Inotersen.)
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> 1. Eine schriftliche Einwilligung nach Aufklärung (unterschrieben und datiert) und alle erforderlichen Genehmigungen wurden erteilt. Die Patient:innen müssen in der Lage sein, alle Anforderungen der Studie zu erfüllen. 2. Alter zwischen 18 und 82 Jahren zum Zeitpunkt der Einwilligung nach Aufklärung. 3. Folgende Bedingungen müssen erfüllt sein: a. Frauen: nicht schwanger, nicht stillend und entweder i. chirurgisch steril (z. B. Eileiterverschluss, Hysterektomie, bilaterale Salpingektomie, bilaterale Oophorektomie) ii. Postmenopausal (definiert als 12 Monate spontane Amenorrhoe bei Frauen >55 Jahren oder, bei Frauen ≤ 55 Jahren, 12 Monate spontane Amenorrhoe)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Amenorrhoe ohne alternative medizinische Ursache und FSH-Werte im postmenopausalen Bereich für das betreffende Labor) iii. Abstinenz* oder iv. Bereiterklärung, ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis mindestens 24 Wochen nach der letzten Dosis von Eplontersen oder Inotersen hochwirksame Verhütungsmethoden anzuwenden und Verpflichtung, alle vier Wochen einen Schwangerschaftstest durchzuführen b. Männer: chirurgisch steril (d. h. bilaterale Orchiektomie) oder bei sexuellem Kontakt mit einer Frau im gebärfähigen Alter (<i>Woman Of Childbearing Potential</i>, WOCBP), muss der Patient oder die nicht schwangere Partnerin des Patienten ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis mindestens 24 Wochen nach der letzten Dosis von Eplontersen oder Inotersen eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden. 4. hATTR-PN, definiert durch Erfüllung aller drei der folgenden Kriterien: a. Stadium 1 (ambulant ohne Hilfe) oder Stadium 2 (ambulant mit Hilfe) gemäß der Familiären Amyloid-Polyneuropathie (FAP) oder dem Coutinho-Stadium b. Nachgewiesene genetische Mutation im TTR-Gen c. Symptome und Anzeichen, die mit einer Neuropathie im Zusammenhang mit einer Transthyretin Amyloidose, einschließlich NIS ≥ 10 und ≤ 130 d. Bereitschaft, eine Vitamin A-Supplementierung gemäß Protokoll einzuhalten <u>Ausschlusskriterien:</u> 1. Klinisch bedeutsame Anomalien in der Anamnese (z.B. vorheriges akutes Koronarsyndrom Syndrom innerhalb von sechs Monaten vor dem Screening, größere Operation innerhalb von drei Monaten vor dem Screening) oder körperlichen Untersuchung 2. Screening-Laborergebnisse wie folgt oder andere klinisch signifikante Anomalitäten bei den Screening-Laborwerten, die Patient:innen für die Aufnahme ungeeignet machen würden:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		a. Urinprotein/Kreatinin-Verhältnis (<i>Urine Protein/Creatine Ratio</i>, UPCR) $\geq 1000 \text{ mg/g}$. Bei einem UPCR-Wert über diesem Schwellenwert, kann die Eignung durch einen wiederholten Stichprobenurintest mit einem UPCR $< 1000 \text{ mg/g}$ oder eine quantitative Messung des Gesamteiweißes im Urin von $< 1000 \text{ mg/24 Std.}$ erfolgen. b. Niereninsuffizienz, definiert durch die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFRcreat-cys) $< 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ beim Screening (eGFRcreat-cys anhand „Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration“ [CKD-EPI] Positiver Test (einschließlich Spuren) auf Blut bei der Urinanalyse. Im Falle eines positiven Tests, kann die Eignung durch eine Urinmikroskopie bestätigt werden, die ≤ 5 rote Blutkörperchen pro Hochenergiefeld aufweist. c. Alanin-Aminotransferase/Aspartat-Aminotransferase (ALT/AST) $> 1,9 \times \text{ULN}$ d. Bilirubin $\geq 1,5 \times \text{ULN}$ (Patient:innen mit Bilirubin $\geq 1,5 \times \text{ULN}$ können für die Studie zugelassen werden, wenn nur das indirekte Bilirubin erhöht ist, ALT/AST nicht über dem ULN liegt und Gentests, die die Gilbert-Krankheit bestätigen.) e. Thrombozyten $< 125 \times 10^9/\text{L}$ f. <i>Glycated Hemoglobin Test</i> (HbA1c) $\geq 7\%$ g. Abnormale Schilddrüsenfunktionstests mit klinischer Bedeutung nach Einschätzung des Prüfers in Absprache mit dem medizinischen Monitor des Sponsors h. Serum-Vitamin-A-/Retinol-Spiegel beim Screening $< \text{LLN}$. Bei Patient:innen mit einer TTR-Mutation an Position 84 (z. B. Ile84Ser oder Ile84Asn) und Vitamin A/Retinol $< \text{LLN}$ ist das Ausschlusskriterium Anzeichen oder Symptome eines Vitamin A-Mangels (z. B. trockene Augen), bei der augenärztlichen Untersuchung festgestellter Bitots-Fleck, der nach Ansicht des Augenarztes Ophthalmologen auf einen Vitamin A-Mangel schließen lässt) 3. Aktive Infektion, die eine systemische antivirale oder antimikrobielle Therapie erfordert, die nicht vor dem ersten Tag der Studie abgeschlossen ist 4. Weigerung, die im Prüfplan festgelegten Studienverfahren, einschließlich der Nachuntersuchungen, einzuhalten oder mangelnde

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Bereitschaft zur uneingeschränkten Zusammenarbeit mit Prüfärzt:innen 5. Bekannte Anamnese oder positiver Test auf das humane Immundefizienz-Virus (HIV), Hepatitis C (Patient:innen, bei denen bestätigt wurde, dass sie von einer früheren Hepatitis C geheilt sind, können eingeschlossen werden) oder chronische Hepatitis B 6. Unkontrollierter Bluthochdruck (Blutdruck >160/ mmHg) 7. Bösartige Erkrankungen innerhalb von fünf Jahren, außer Basal- oder Plattenepithelkarzinom der Haut oder Karzinom in situ des Gebärmutterhalses, das erfolgreich behandelt worden ist. Patient:innen mit anderen bösartigen Erkrankungen in der Vorgeschichte, die in kurativer Absicht behandelt wurden und bei denen innerhalb von fünf Jahren kein Rezidiv aufgetreten ist, können ebenfalls teilnehmen. 8. Derzeitige Behandlung mit einem zugelassenen Arzneimittel für die hATTR wie z. B. Vyndaquel® / Vyndamax™ (Tafamidis), Tegsedi™ (Inotersen), Onpattro™ (Patisiran), <i>Off-Label</i>-Verwendung von Diflunisal oder Doxycyclin und Tauroursodeoxycholsäure (TUDCA). Falls zuvor eine Behandlung mit Vyndaquel®/Vyndamax™, Diflunisal oder Doxycyclin und TUDCA erfolgt ist, muss die Behandlung für zwei Wochen vor dem ersten Studientag abgesetzt worden sein. 9. Vorherige Behandlung mit Tegsedi™ (Inotersen) oder Onpattro™ (Patisiran) oder anderen Oligonukleotid- oder RNA-Therapeutikum (einschließlich siRNA). 10. Behandlung mit einem anderen Prüfpräparat, biologischem Wirkstoff oder Gerät innerhalb von drei Monaten vor dem Screening oder fünf Halbwertszeiten des Studienmedikaments, je nachdem, was länger ist. 11. Vorgeschichte von Blutungen, Diathese oder Koagulopathie. 12. Kürzlich aufgetretener oder aktueller Drogen- oder Alkoholmissbrauch. 13. Einnahme von oralen Antikoagulantien, es sei denn, die Dosis ist seit vier Wochen vor der ersten Dosis von Eplontersen oder Inotersen stabil und es wird eine regelmäßige klinische Überwachung durchgeführt. 14. Karnofsky-Leistungsstatus ≤50% 15. Andere Ursachen für sensomotorische oder autonome Neuropathie (z. B. Autoimmunerkrankung, diabetische Neuropathie).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		16. Vorherige Lebertransplantation oder voraussichtliche Lebertransplantation innerhalb von einem Jahr vor dem Screening 17. Funktionelle Klassifikation der <i>New York Heart Association</i> (NYHA) von ≥ 3 18. Bekannte Immunglobulin-Leichtketten-Amyloidose 19. Bekannte leptomeningeale Amyloidose 20. Bekanntes multiples Myelom 21. MGUS und/oder Ratio der freien Leichtketten von Immunglobulinen $>0,26$ und $<1,65$, es sei denn eine Fett-, Knochenmark- oder Herzbiopsie bestätigt das Fehlen der „<i>Light Chain</i>“ durch Massenspektrometrie oder Immunelektronenmikroskopie 22. Voraussichtliches Überleben von weniger als zwei Jahren 23. Andere Erkrankungen, die den Patient:innen nach Ansicht des Prüfpersonals für die Aufnahme in die Studie ungeeignet machen, oder die Teilnahme an der Studie oder den Abschluss der Studie beeinträchtigen könnten
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch, 45 Standorte in 16 Ländern (Argentinien, Australien, Brasilien, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Italien, Kanada, Neuseeland, Portugal, Spanien, Schweden, Taiwan, Türkei und USA, Zypern)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Behandlungsarm: Eplontersen Eplontersen wurde als 150 mg/mL Lösung in einer 2-mL-Glasflasche mit 1,05 mL Lösung geliefert und wurde in einer Solldosis von 45 mg (als freie Eplontersen-Säure) in einer einzigen 0,3 mL Injektion einmal alle vier Wochen von Woche 1 bis Woche 81 verabreicht. Das Studienmedikament kann durch das Personal des Studienzentrums oder zu Hause durch Patient:innen/Betreuende/Hausärzt:innen verabreicht werden. Wenn sich die Patient:innen das Medikament selbst verabreichen, kann die Injektion entweder in den Bauch oder in den Oberschenkel erfolgen, oder auch in den Arm, wenn die Person des Gesundheitspersonals/Betreuers sie verabreicht. Wenn das Studienmedikament während eines Klinik- oder Nicht-Klinikbesuchs verabreicht wird, müssen alle Blutproben vor der Verabreichung entnommen werden. Es ist nicht erforderlich, dass das Studienmedikament während der Klinikbesuche verabreicht wird. Wenn das Studienmedikament zu Hause selbst oder durch eine Pflegeperson verabreicht wird, erhalten die Proband:innen oder die Pflegepersonen vom Personal des Studienzentrums Dosierungsanweisungen und eine Schulung.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Vergleichsarm: Inotersen Inotersen wird als 300mg Dosis (als Inotersen-Natriumsalz) in einer einzigen 1,5ml Fertigspritze einmal wöchentlich von Woche 1 bis Woche 34 verabreicht, danach wechseln die Probanden in Woche 37 zu Eplontersen. Das Studienmedikament kann durch das Personal des Studienzentrums oder zu Hause durch den Probanden/Betreuende/den häuslichen Gesundheitsdienstleister verabreicht werden. Wenn das Studienmedikament während eines klinischen oder nicht-klinischen Besuchs verabreicht wird, müssen alle Blutproben vor der Verabreichung entnommen werden. Es ist nicht erforderlich, dass das Studienmedikament während der Klinikbesuche verabreicht wird. Wenn das Studienmedikament zu Hause selbst verabreicht wird oder von einer Pflegeperson verabreicht wird, erhalten die Proband:innen oder die Pflegepersonen vom Personal des Studienzentrums Anweisungen zur Dosierung und eine Schulung. Sonstiges: Zusätzlich zum Studienmedikament mussten alle Patient:innen täglich die empfohlene Dosis an Vitamin A oral (ca. 3000 IE Vitamin A oder die nächstliegende Dosis, die regional verfügbar war) entsprechend den örtlichen gesetzlichen Bestimmungen und der Verfügbarkeit einnehmen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Endpunkte: Zwischenanalyse Ko-primäre Wirksamkeitseindpunkte in Woche 35 • Prozentuale Veränderung der TTR-Konzentration im Serum in Woche 35 gegenüber dem Ausgangswert • Veränderung gegenüber Baseline in mNIS+7 in Woche 35 Zwischenanalyse des wichtigsten sekundären Wirksamkeitseindpunkts in Woche 35 • Veränderung gegenüber Baseline in Norfolk QoL-DN in Woche 35 Abschließende Analyse Ko-primäre Wirksamkeitseindpunkte • Prozentuale Veränderung der TTR-Konzentration im Serum in Woche 65 gegenüber dem Ausgangswert • Veränderung gegenüber Baseline in mNIS+7 in Woche 66

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bei Norfolk QoL-DN in Woche 66 In der abschließenden Analyse in Woche 66 wurden für die statistisch signifikanten Endpunkte der Zwischenanalyse in Woche 35 die entsprechenden Tests in der endgültigen Analyse der Woche 66 nicht durchgeführt. Abschließende Analyse Sekundäre Endpunkte - Veränderung des <i>Non-Scale Victory</i> (NSV) gegenüber dem Ausgangswert in Woche 66 - Veränderung des NSV gegenüber dem Ausgangswert in Woche 35 - Veränderung gegenüber dem Ausgangswert im PCS-Score des SF-36 in Woche 65 - Veränderung des PND-Scores gegenüber dem Ausgangswert in Woche 65 - Veränderung des mBMI gegenüber dem Ausgangswert in Woche 65 Sicherheitsendpunkte - Veränderung der Thrombozytenzahl während des Behandlungszeitraums gegenüber dem Ausgangswert - Veränderung der Nierenfunktion gegenüber dem Ausgangswert während des Behandlungszeitraums - Unerwünschte Ereignisse (UE) - Vitalparameter und Gewicht - Körperliche Untersuchung - Klinische Laboruntersuchungen - Elektrokardiogramm (EKG) - Verwendung von Begleitmedikamenten - Ophthalmologische Untersuchung - Schilddrüsen-Panel - Entzündungspanel - Blutgerinnung - Immunogenität Zusätzliche/explorative Endpunkte: Wirksamkeitsendpunkte - Veränderung gegenüber Baseline in mNIS+7 in Woche 85 - Veränderung gegenüber Baseline in Norfolk QOL-DN in Woche 85 - Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bei 10MWT in den Wochen 37 und 81

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bei R-ODS in Woche 37 und 81 • Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bei COMPASS-31 in Woche 37 und 81 • Veränderung des EQ-5D-5L gegenüber dem Ausgangswert in den Wochen 37 und 81 • Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in den SF-36 Komponenten in Woche 35 • Häufigkeit von Krankenhausaufenthalten aller Ursachen bei allen Patient:innen und bei Patient:innen mit kardialer Beteiligung bis Woche 66 • Veränderung der transthorakalen ECHO-Parameter gegenüber dem Ausgangswert, einschließlich LV-Masse, LV-Wanddicke, IVS-Dicke und GLS, bei Patient:innen mit Herzbeteiligung in Woche 65 • Veränderung des NT-proBNP bei Patient:innen mit Herzbeteiligung in Woche 65 gegenüber dem Ausgangswert • Veränderung des PGI-S gegenüber dem Ausgangswert in Woche 37 und 85 • Veränderung des PGI-C gegenüber dem Ausgangswert in Woche 37 und 85 Pharmakokinetische Endpunkte • Plasmatalspiegel und Nachbehandlungskonzentrationen von Eplontersen oder Inotersen bei allen Patient:innen.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	• EQ-5D VAS und COMPASS-31 wurden als Endpunkte aufgenommen zur Unterstützung gesundheitsökonomischer Bewertungen und Bewertung der Wirksamkeit von Eplontersen bei autonomen Symptomen. • Entfernung der RBP4-Erhebung, da Serum-RBP4 den TTR-Wert spiegelt und dadurch nicht notwendig war. • PGI-S und PGI-C wurden als explorative Endpunkte aufgenommen, um zusätzliche Ergebnisse zur Wirksamkeit zu erheben.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahlbestimmung beruhte auf den Daten der Studie NEURO-TTR. Von 140 Patient:innen blieben bei einer angenommenen <i>Drop-out</i> -Rate von 10% 108 auswertbare Patient:innen unter Eplontersen erhalten. In der NEURO-TTR Studie gab es 52 auswertbare Patient:innen unter Placebo.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und	Zwischenanalyse: Es wurde eine Zwischenanalyse durchgeführt, um das Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Eplontersen im

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Vergleich zur Placebo-Gruppe von NEURO-TTR zu bewerten, nachdem alle Patient:innen, die Eplontersen erhielten, Woche 35 abgeschlossen hatten. Für die Zwischenanalyse in Woche 35 gab es zwei ko-primäre Endpunkte: • Prozentuale Veränderung der Serum-TTR gegenüber dem Ausgangswert in Woche 35 • mNIS+7 Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in Woche 35 Die Veränderung des Norfolk-Gesamtergebnisses gegenüber dem Ausgangswert in Woche 35 ist ein sekundärer Endpunkt der Zwischenanalyse. Norfolk wurde nur getestet, wenn beide primären Endpunkte signifikant waren. Unabhängig von den Ergebnissen der Zwischenanalyse wurde die Studie wie geplant fortgesetzt und Daten wurden zu Woche 66 und darüber hinaus für alle Studienendpunkte erhoben. Kriterien für vorzeitigen Studienabbruch: • Schwangerschaft • Auftreten von einem UE, das einen Behandlungsabbruch erfordert • Präspezifizierte Anomalitäten in Laboruntersuchungen • Anwendung von zusätzlichen, nicht erlaubten Therapien • Erhalt einer größeren Organspende • Rücknahme der Einverständniserklärung • Patient:innen bitten um Behandlungsabbruch, ohne Rücknahme der Einverständniserklärung
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Mithilfe eines interaktiven <i>Voice/Web-Response Systems</i> (IXRS) wurden die infrage kommenden Patient:innen im Verhältnis 6:1 zu Eplontersen bzw. Inotersen randomisiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Bei der Randomisierung wurde versucht, die Patient:innen je nach Krankheitsstadium (d. h. FAP-Stadium 1 vs. FAP-Stadium 2) ähnlich zur Studie NEURO-TTR zu verteilen
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob	Zuteilung erfolgt mittels IXRS.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung wird anschließend durch IXRS durchgeführt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es handelt sich um eine randomisierte offene Studie; das prüfende ärztliche Fachpersonal und die Patient:innen waren nicht verblindet. Jedoch: Die primären Endpunkte mNIS+7 und Norfolk QOL-DN (primär bei der abschließenden Analyse und sekundär bei der Zwischenanalyse) waren für das Sponsorenteam, das für die Überwachung der Studie verantwortlich war, während der gesamten Studie verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Eine Verblindung konnte aufgrund der Unterschiede zwischen den Interventionen nicht durchgeführt werden (Gabe alle vier Wochen vs. wöchentliche Gabe)
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Studienpopulation: • <i>Randomized Set</i>: Alle randomisierten Patient:innen. • <i>Full Analysis Set</i> (FAS): Alle randomisierten Patient:innen mit mind. einer Dosis einer Studienintervention und mit Baseline und mind. einer Post-Baseline Erhebung. • <i>Per Protocol Set</i>: Patient:innen aus FAS, die mind. 80% der Studienmedikation erhielten und keine wesentliche Protokollverletzung aufwiesen. • <i>Safety Set</i>: Alle randomisierten Patient:innen, die mind. eine Dosis einer Studienintervention erhielten. • <i>Pharmakologisches Set</i>: Alle randomisierten Patient:innen mit mind. einer Dosis einer Studienintervention und mit mind. einer auswertbaren <i>Pharmacokinetics</i> (PK)-Probe. Allgemeine Bemerkung: Im der Studie NEURO-TTRansform war nur eine Auswertung gegen die externe Placebo-Kohorte aus der Studie NEURO-TTR vorgesehen. Auswertung primärer Endpunkte: Die primären Wirksamkeitsendpunkte TTR, mNIS+7 und Norfolk QoL-DN wurden in der FAS-Population

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		ausgewertet. Dazu wurde für TTR und Norfolk QoL-DN ein <i>Mixed Model Repeated Measures</i> (MMRM) nach Adjustierung mit <i>Propensity Score</i> Gewichtung (Variablen: Zeit, Krankheitsstadium, Valin30Methionin (V30M)-Mutation, vorhergegangene Therapie, Therapie × Zeit Interaktion, Baseline und Baseline × Zeit Interaktion) und für mNIS+7 ein gleichfalls gewichtetes <i>Analysis of Covariance</i> (ANCOVA)-Modell angewandt. Auswertung sekundärer Endpunkte: Auswertung des primären Endpunktes Norfolk QoL-DN mit gewichtetem ANCOVA-Modell. Die sekundären Endpunkte NSC, PCS-Summencore des SF-36, PND und mBMI wurden, analog zu den primären Endpunkten, mit einem gewichteten MMRM-Modell ausgewertet. Auswertung Sicherheitsendpunkte: Die Auswertung erfolgte in der <i>Safety Set</i> Population. Die Kodierung der unerwünschten Ereignisse erfolgte nach <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> MedDRA Version 25.0 oder spätere Versionen. Eine deskriptive Zusammenfassung erfolgte für die Eplontersen-Gruppe, die Inotersen-Gruppe vor Behandlungswechsel sowie nach Behandlungswechsel, und für die Placebogruppe und Inotersen-Gruppe aus der Studie NEURO-TTR.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen für primäre Endpunkte Für beide primäre Wirksamkeitsendpunkte des FAS werden Subgruppenanalysen durchgeführt. Folgende Subgruppen werden ausgewertet: • V30M Mutation (Ja, Nein) • Alter (< 65 Jahre, 65 bis 74 Jahre, ≥ 75 Jahre alt) • Rasse (weiß, nicht-weiß) • Geschlecht (Männlich, Weiblich) • Region (Nordamerika, Europa, Südamerika/Australien/Asien) • Frühere Behandlung mit Vyndaqel® oder Diflunisal (Ja, Nein) • Krankheitsstadium (Stadium 1, Stadium 2) • Klinische FAC-Diagnose aus dem CRF (Ja, Nein) • <i>Cardiomyopathy</i> (CM)-Untergruppe (Ja, Nein): Die CM-Untergruppe (Ja) umfasst Patient:innen mit 1) einer Diagnose von TTR Kardiomyopathie bei Studienbeginn oder 2) einer Ausgangsdicke des interventrikulären Septums ≥ 13 mm im Echokardiogramm UND keine Hypertonie oder ventrikuläre Hypertrophie in der Anamnese oder während der Studie diagnostiziert UND keine zwei

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		aufeinanderfolgenden systolischen Blutdruckwerte von ≥ 150 mmHg zu irgendeinem Zeitpunkt während der Studie (einschließlich Screening und Baseline-Besuche). Sensitivitätsanalysen: Der nicht-parametrische stratifizierte Wilcoxon Rangsummentest wird auch für die primären Studienendpunkte durchgeführt, angepasst durch stratifizierte <i>Propensity Score</i>-Gewichtung, als Sensitivitätsanalyse. Das Stratum besteht aus vier Quartilen der <i>Propensity Scores</i> ($\leq Q1$, $>Q1$ und $\leq \text{Median}$, $>\text{Median}$ und $\leq Q3$, $>Q3$). Hodges-Lehmann-Schätzungen der Unterschiede zwischen der Eplontersengruppe und der NEURO-TTR-Placebogruppe auf der Grundlage des Wilcoxon-Rangsummentests werden ebenfalls vorgelegt. Der <i>Propensity Score</i> wird mit demselben logistischen Regressionsmodell berechnet wie in der primären Analyse. Diese Sensitivitätsanalyse wird für jede Analyse durchgeführt (TTR, mNIS+7, Norfolk), die in der Zwischenanalyse der Woche 35 und der endgültigen Analyse der Woche 66 durchgeführt wird.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Screening: 218 Patient:innen a) Randomisiert: 168 Patient:innen: • Eplontersen: 144 • Inotersen: 24 b) Intervention erhalten: • Eplontersen: 144 • Inotersen: 24 c) Primären Analyse berücksichtigt: • FAS-Population: ○ Eplontersen: 141 ○ Inotersen: 21 • <i>Safety Set</i>-Population: ○ Eplontersen: 144 ○ Inotersen: 24 • <i>Randomized Set</i>: ○ Eplontersen: 144 ○ Inotersen: 24
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Eplontersen: Patient:innen mit Studienabbruch gesamt: 8 • UE oder SUE: 8 • Ärztliche Entscheidung: 1 • Freiwilliger Abbruch: 4 • Untauglichkeit: 1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Inotersen-Eplontersen: • Patient:innen mit Studienabbruch gesamt: 5 • UE oder SUE: 3 • Ärztliche Entscheidung: 1 • Freiwilliger Abbruch: 1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn / erstes Screening: 11.12.2019 Letzte Intervention: 02.03.2023 Studienende: 12.07.2023
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	

a: nach CONSORT 2010.

*Abstinenz (d. h. Verzicht auf heterosexuellen Geschlechtsverkehr während der gesamten Dauer der Studienteilnahme) ist nur als echte Abstinenz akzeptabel, d.h., wenn dies der bevorzugten und üblichen Lebensweise des Patient:innen entspricht. Periodische Abstinenz (z. B. kalendermäßig, Ovulations-, symptothermale, Post-Ovulations-Methoden), die Erklärung der Abstinenz für die Dauer einer Studie und der Entzug sind keine akzeptablen Methoden der Empfängnisverhütung.

10MWT: 10-Meter Walk Test; AE: Adverse Event; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; ANCOVA: Analysis of Covariance; ASO: Anti-Sense Oligonucleotide; ATTR: Transthyretin-vermittelte Amyloidose; BfArM: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte; COVID-19: Coronavirus Disease 2019; CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; CM: Cardiomyopathy; COMPASS-31: Composite Autonomic Symptom Score-31; CRF: Case Report Form; ECHO: Echokardiogramm; eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate; eGRFcreat-cys: Estimated Glomerular Filtration Rate Based on Serum Creatinine and Cystatin C; EKG: Elektrokardiogramm; EQ-5D-5L: EuroQol Five Dimensions 5 Levels; EQ-5D VAS: EuroQol Five Dimensions Visual Analog Scale; FAC: Familiäre Amyloid-Kardiomyopathie; FAP: Familiäre Amyloid-Polyneuropathie; FAS: Full Analysis Set; FSH: Follicular Stimulating Hormon; GLS: Globale longitudinale Dehnung; HbA1C: Glycated Hemoglobin Test; hATTR-PN: Hereditäre Transthyretin-vermittelte Amyloidose mit Polyneuropathie; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; INR: International Normalized Ratio; IVS: Interventrikuläres Septum; IXRS: Interactive Voice/Web-Response System; LLN: Law of Large Numbers/ Lower Limit of Normal; LV: Linksventrikulär; mBMI: Modified Body Mass Index; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MGUS: Monoclonal Gammopathy of Unknown Significance; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; mNIS: Modified Neuropathy Impairment Score; mNIS+7: Modified Neuropathy Impairment Score +7; mRNA: Boten-Ribonukleinsäure (Messenger Ribonucleic Acid); NIS: Neuropathy Impairment Score; Norfolk QOL-DN: Norfolk Quality of Life - Diabetic Neuropathy; NSC: Neuropathy Symptom and Change; NSV: Non-Scale Victory; NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; NYHA: New York Heart Association; PCS: Physical Component Summary; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PK: Pharmacokinetics; PND: Polyneuropathy Disability; RBP4: Retinol Binding Protein 4; RNA: Ribonucleic Acid; R-ODS: Rasch-built Overall Disability Score; SF-36: Short Form-36; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; TTR: Transthyretin; TUDCA: Tauroursodeoxycholsäure (Tauroursodeoxycholic Acid) ; UE: Unerwünschtes Ereignis, ULN: Upper Limit Normal; UPCR: Urine Protein/Creatine Ratio; VAS: Visual Analog Scale; V30M: Valin30Methionin; WOCBP: Frau im gebärfähigen Alter (Woman Of Childbearing Potential)

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

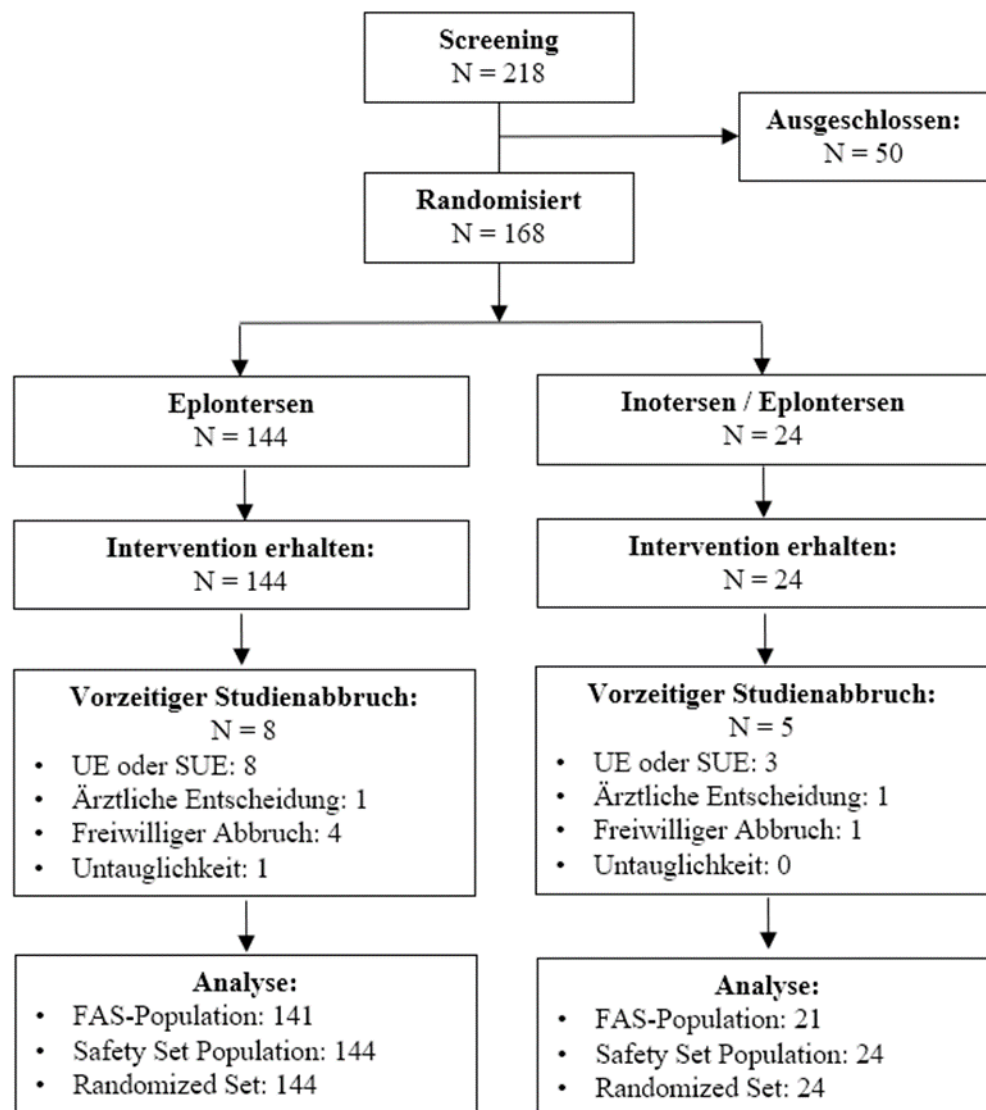


Abbildung 4-3: Flowchart zum Patientenfluss gemäß CONSORT für die Studie NEURO-TTTransform

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-136 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NEURO-TTRansform

Studie: NEURO-TTRansform

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht NEURO-TTRansform: <i>AstraZeneca GmbH. Clinical Study Report: A Phase 3 Global, Open-Label, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ION-682884 in Patients with Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloid Polyneuropathy (NEURO-TTRansform); 2022.</i>	CSR
Studienprotokoll NEURO-TTRansform:	CSP
Statistischer Analyseplan NEURO-TTRansform:	SAP

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie NEURO-TTRanform handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung mit einem Zuteilungsverhältnis 6:1 auf Eplontersen:Inotersen wurde adäquat erzeugt mittels eines IXRS.

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:

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign, sowohl Patient:innen als auch medizinisches Fachpersonal wussten um die Behandlungszuteilung

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:

Die Erhebung der primären Endpunkte erfolgte teilweise verblindet. Die Datenerhebung erfolgte standardisiert mittels eCRF und unter Einhaltung geltender Qualitätsmaßgaben.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

☐ ja ☒ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Erhebungszeitpunkt bei mehreren Endpunkten für die Datenanalyse erfolgte zu Woche 37, wodurch eine Verzerrung aufgrund der verkürzten Behandlungsdauer durch den Behandlungswechsel im Vergleichsarm zugunsten von Eplontersen nicht ausgeschlossen werden kann..

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie NEURO-TTRansform wurde als randomisierte, offene Phase-3-Studie durchgeführt und erfüllt die formalen Kriterien einer hohen Ergebnisqualität im Sinne der evidenzbasierten Medizin. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat erzeugt mittels eines IXRS in einem Verhältnis von 6:1. Dieses Verhältnis kann aufgrund einer niedrigeren statistischen Power zu Unsicherheiten in der Interpretation der Ergebnisse führen. Da es sich um ein offenes Studiendesign handelt, wussten sowohl die Patient:innen als auch das medizinische Fachpersonal um die Behandlungszuteilung. Um einer möglichen Verzerrung entgegenzuwirken, erfolgte die Erhebung der primären Endpunkte teilweise verblindet. Die Datenerhebung erfolgte standardisiert mittels eCRF und unter Einhaltung geltender Qualitätsmaßgaben. Der Patientenfluss wurde transparent und nachvollziehbar dargestellt. Ziel der Studie war die Untersuchung und Bewertung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Eplontersen bei erwachsenen Patient:innen mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 in Verbindung mit einer hereditären Transthyretin-vermittelten Amyloidose im Vergleich zu einer externen Placebo-Kohorte der Studie NEURO-TTR. Als direkter Komparator wurde in beiden Studien Inotersen als Vergleichsarm mitgeführt. Ein Vergleich von Eplontersen gegenüber der externen Placebo-Kohorte erfolgte zu Woche 35 und Woche 66. Für den Inotersen-Arm war ein Behandlungswechsel in den Eplontersen-Arm vorgesehen. Patient:innen im Inotersen-Arm erhielten die letzte Dosis zu Woche 34, bevor sie zu Woche 37 in den Eplontersen-Arm wechselten. Eine etwaige Einflussnahme des offenen Studiendesigns sowie der, durch den Behandlungswechsel kürzeren Interventionszeit im Vergleichsarm, wurde auf Endpunktebene bewertet. Insgesamt ergibt sich aus den oben genannten Punkten ein hohes Verzerrungspotential auf Studienebene.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Konzentration des Serum-TTR

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie NEURO-TTRansform wurde als randomisierte, offene Phase-3-Studie durchgeführt und erfüllt die formalen Kriterien einer hohen Ergebnisqualität im Sinne der evidenzbasierten Medizin. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat erzeugt mittels eines IXRS in einem Verhältnis von 6:1. Die Erhebung erfolgte aufgrund des offenen Studiendesigns unverblindet. Da es sich um einen objektiven Messwert handelt, ist das Risiko einer Verzerrung durch Erhebung und Analyse als gering einzuschätzen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei dem Endpunkt Konzentration des Serum-TTR handelt es sich um eine objektive Messgröße. Die Erhebung erfolgte aufgrund des offenen Studiendesigns unverblindet. Da es sich um einen objektiven Messwert handelt, ist das Risiko einer Verzerrung durch Erhebung und Analyse als gering einzuschätzen. Da die Erhebungszeitpunkte für die Datenanalyse bis zu Woche 35 erfolgten, ist eine Verzerrung aufgrund der verkürzten Behandlungsdauer durch den Behandlungswechsel im Vergleichsarm nicht gegeben. Die Datenauswertung erfolgte nach dem ITT-Prinzip und schloss sämtliche randomisierte Patient:innen ein. Die Berichterstattung des Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen. Insgesamt ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt Konzentration des Serum-TTR als niedrig einzustufen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Polyneuropathische Symptomatik gemessen anhand des NIS, mNIS+7 und NSC

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie NEURO-TTTransform wurde als randomisierte, offene Phase-3-Studie durchgeführt und erfüllt die formalen Kriterien einer hohen Ergebnisqualität im Sinne der evidenzbasierten Medizin. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat erzeugt mittels eines IXRS in einem Verhältnis von

6:1. Der Endpunkt Polyneuropathische Symptomatik gemessen anhand des NIS, mNIS+7 und NSC wurde nach klinischen Standards mit den validierten Messinstrumenten NIS, mNIS+7 und NSC erhoben. Dabei handelt es sich um klinisch erhobene Messinstrumente, welche von qualifizierten Prüfer:innen nach validierten, prädefinierten Kriterien erhoben wurden. Somit eine ist die Verzerrung als gering einzustufen ist. Um bei der Erhebung eine mögliche Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns zu vermindern, erfolgte diese zudem verblindet durch ein unabhängiges Prüfpersonal. Das Sponsorteam war bis zur Interimsanalyse zu Woche 35 verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Polyneuropathische Symptomatik gemessen anhand des NIS, mNIS+7 und NSC wurde nach klinischen Standards mit den validierten Messinstrumenten NIS, mNIS+7 und NSC erhoben. Die Erhebung des NSC erfolgte zum gleichen Zeitpunkt wie die des mNIS+7. Dabei handelt es sich um klinisch erhobene Messinstrumente, welche von qualifizierten Prüfer:innen nach validierten, prädefinierten Kriterien erhoben wurden. Somit eine ist die Verzerrung als gering einzustufen ist. Um bei der Erhebung eine mögliche Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns zu vermindern, erfolgte diese zudem verblindet durch ein unabhängiges Prüfpersonal. Das Sponsorteam war bis zur Interimsanalyse zu Woche 35 verblindet. Da der Erhebungszeitpunkt für die Datenanalyse zu Woche 35 erfolgte, ist eine Verzerrung aufgrund der verkürzten Behandlungsdauer durch den Behandlungswechsel im Vergleichsarm nicht gegeben. Die Datenauswertung erfolgte nach dem ITT-Prinzip und schloss sämtliche randomisierte Patient:innen ein. Die Berichterstattung des Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu einer

Verzerrung führen. Insgesamt ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt Polyneuropathische Symptomatik gemessen anhand des NIS, des mNIS+7 und des NSC als niedrig einzustufen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Mobilität gemessen anhand des 10MWT****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie NEURO-TTTransform wurde als randomisierte, offene Phase-3-Studie durchgeführt und erfüllt die formalen Kriterien einer hohen Ergebnisqualität im Sinne der evidenzbasierten Medizin. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat erzeugt mittels eines IXRS in einem Verhältnis von 6:1. Da es sich um eine offenes Studiendesign handelt, wussten sowohl Patient:innen als auch medizinisches Fachpersonal um die Behandlung.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

Der Erhebungszeitpunkt für die Datenanalyse erfolgte zu Woche 37, wodurch eine Verzerrung aufgrund der verkürzten Behandlungsdauer durch den Behandlungswechsel im Vergleichsarm zugunsten von Eplontersen nicht ausgeschlossen werden kann.

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

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Mobilität gemessen anhand des 10MWT wurde nach klinischen Standards erhoben. Der Erhebungszeitpunkt für die Datenanalyse erfolgte zu Woche 37, wodurch eine Verzerrung aufgrund der verkürzten Behandlungsdauer durch den Behandlungswechsel im Vergleichsarm zugunsten von Eplontersen nicht ausgeschlossen werden kann. Die Datenauswertung erfolgte nach dem ITT-Prinzip und schloss sämtliche randomisierte Patient:innen ein. Die Berichterstattung des Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine weiteren endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen. Insgesamt ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt 10MWT als hoch einzustufen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mobilität gemessen anhand des PND-Scores

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie NEURO-TTRansform wurde als randomisierte, offene Phase-3-Studie durchgeführt und erfüllt die formalen Kriterien einer hohen Ergebnisqualität im Sinne der evidenzbasierten Medizin. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat erzeugt mittels eines IXRS in einem Verhältnis von 6:1. Da es sich um eine offenes Studiendesign handelt, wussten sowohl Patient:innen als auch medizinisches Fachpersonal um die Behandlung.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

4. Keine weiteren (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Mobilität gemessen anhand des PND-Scores wurde nach klinischen Standards mit einem validierten Messinstrument erhoben. Es handelt sich um eine objektive Beurteilung der Beeinträchtigung der Gehfähigkeit und der Notwendigkeit von verschiedenen Gehhilfen, sodass eine Verzerrung grundsätzlich als gering einzuschätzen ist. Das der Erhebungszeitpunkt für die Datenanalyse zu Woche 35 erfolgte, ist eine Verzerrung aufgrund der verkürzten Behandlungsdauer durch den Behandlungswechsel im Vergleichsarm nicht gegeben. Die Datenauswertung erfolgte nach dem ITT-Prinzip und schloss sämtliche randomisierte Patient:innen ein. Die Berichterstattung des Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen. Insgesamt ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt Mobilität gemessen anhand des PND-Scores als niedrig einzustufen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Invaliditätsgrad gemessen anhand des R-ODS****1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie NEURO-TTRansform wurde als randomisierte, offene Phase-3-Studie durchgeführt und erfüllt die formalen Kriterien einer hohen Ergebnisqualität im Sinne der evidenzbasierten Medizin. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat erzeugt mittels eines IXRS in einem Verhältnis von 6:1. Da es sich um eine offenes Studiendesign handelt, wussten sowohl Patient:innen als auch medizinisches Fachpersonal um die Behandlung.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☐ ja ☒ nein

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

Der Erhebungszeitpunkt für die Datenanalyse erfolgte zu Woche 37, wodurch eine Verzerrung aufgrund der verkürzten Behandlungsdauer durch den Behandlungswechsel im Vergleichsarm zugunsten von Eplontersen nicht ausgeschlossen werden kann.

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

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Invaliditätsgrad gemessen anhand des R-ODS wurde nach klinischen Standards mit einem validierten Messinstrument erhoben. Bei dem R-ODS handelt es sich um einen patientenberichteten Endpunkt, wodurch aufgrund des offenen Studiendesigns, bei dem die Patient:innen um die Behandlung wussten, ein erhöhtes Verzerrungspotenzial nicht ausgeschlossen werden kann. Der Erhebungszeitpunkt für die Datenanalyse erfolgte zu Woche 37, wodurch eine Verzerrung aufgrund der verkürzten Behandlungsdauer durch den Behandlungswechsel im Vergleichsarm zugunsten von Eplontersen nicht ausgeschlossen werden kann. Die Datenauswertung erfolgte nach dem ITT-Prinzip und schloss sämtliche randomisierte Patient:innen ein. Die Berichterstattung des Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine weiteren endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen. Insgesamt ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt Invaliditätsgrad gemessen anhand des R-ODS als hoch einzustufen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Autonome Funktionsbeeinträchtigung gemessen anhand des COMPASS-31****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie NEURO-TTTransform wurde als randomisierte, offene Phase-3-Studie durchgeführt und erfüllt die formalen Kriterien einer hohen Ergebnisqualität im Sinne der evidenzbasierten Medizin. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat erzeugt mittels eines IXRS in einem Verhältnis von 6:1. Da es sich um ein offenes Studiendesign handelt, wussten sowohl Patient:innen als auch medizinisches Fachpersonal um die Behandlung.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☐ ja ☒ nein

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

Der Erhebungszeitpunkt für die Datenanalyse erfolgte zu Woche 37, wodurch eine Verzerrung aufgrund der verkürzten Behandlungsdauer durch den Behandlungswechsel im Vergleichsarm zugunsten von Eplontersen nicht ausgeschlossen werden kann.

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

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt autonome Funktionsbeeinträchtigung gemessen anhand des COMPASS-31 wurde nach klinischen Standards mit einem validierten Messinstrument erhoben. Bei dem COMPASS-31 handelt es sich um einen patientenberichteten Endpunkt, wodurch aufgrund des offenen Studiendesigns, bei dem die Patient:innen um die Behandlung wussten, ein erhöhtes Verzerrungspotenzial nicht ausgeschlossen werden kann. Der Erhebungszeitpunkt für die Datenanalyse erfolgte zu Woche 37, wodurch eine Verzerrung aufgrund der verkürzten Behandlungsdauer durch den Behandlungswechsel im Vergleichsarm zugunsten von Eplontersen nicht ausgeschlossen werden kann. Die Datenauswertung erfolgte nach dem ITT Prinzip und schloss sämtliche randomisierte Patient:innen ein. Die Berichterstattung des Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine weiteren endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen. Insgesamt ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt autonome Funktionsbeeinträchtigung gemessen anhand des COMPASS-31 als hoch einzustufen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Hospitalisierungen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie NEURO-TTTransform wurde als randomisierte, offene Phase-3-Studie durchgeführt und erfüllt die formalen Kriterien einer hohen Ergebnisqualität im Sinne der evidenzbasierten Medizin. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat erzeugt mittels eines IXRS in einem Verhältnis von 6:1. Da es sich um ein offenes Studiendesign handelt, wussten sowohl Patient:innen als auch medizinisches Fachpersonal um die Behandlung.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☐ ja ☒ nein

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

Der Erhebungszeitpunkt für die Datenanalyse erfolgte zu Woche 37, wodurch eine Verzerrung aufgrund der verkürzten Behandlungsdauer durch den Behandlungswechsel im Vergleichsarm zugunsten von Eplontersen nicht ausgeschlossen werden kann.

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

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Hospitalisierungen wurde im Rahmen der Verträglichkeit nach objektiven Kriterien erhoben. Das offene Studiendesign, bei dem die Patient:innen und das medizinische Fachpersonal um die Behandlung wussten, kann zwar eine Erhebung jeglicher UE beeinflussen, eine Hospitalisierung jeglicher oder kardiovaskulärer Ursachen erfolgt jedoch nach medizinischen Kriterien und kann als objektiv angesehen werden. Der Erhebungszeitpunkt für die Datenanalyse erfolgte zu Woche 37, wodurch eine

Verzerrung aufgrund der verkürzten Behandlungsdauer durch den Behandlungswechsel im Vergleichsarm zugunsten von Eplontersen nicht ausgeschlossen werden kann. Die Datenauswertung erfolgte in der Safety-Population und schloss sämtliche randomisierte Patient:innen, die mindestens eine Dosis einer Studienmedikation erhielten, ein. Die Berichterstattung des Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen. Insgesamt ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt Hospitalisierungen als hoch einzustufen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: 4.3.1.3.1.2.7 Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie NEURO-TTRansform wurde als randomisierte, offene Phase-3-Studie durchgeführt und erfüllt die formalen Kriterien einer hohen Ergebnisqualität im Sinne der evidenzbasierten Medizin. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat erzeugt mittels eines IXRS in einem Verhältnis von 6:1. Da es sich um ein offenes Studiendesign handelt, wussten sowohl Patient:innen als auch medizinisches Fachpersonal um die Behandlung.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☐ ja ☒ nein

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

Der Erhebungszeitpunkt für die Datenanalyse erfolgte zu Woche 37, wodurch eine Verzerrung aufgrund der verkürzten Behandlungsdauer durch den Behandlungswechsel im Vergleichsarm zugunsten von Eplontersen nicht ausgeschlossen werden kann.

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

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS wurde nach klinischen Standards mit einem validierten Messinstrument erhoben. Bei der EQ-5D VAS handelt es sich um einen patientenberichteten Endpunkt, wodurch aufgrund des offenen Studiendesigns, bei dem die Patient:innen um die Behandlung wussten, eine erhöhtes Verzerrungspotential nicht ausgeschlossen werden kann. Der Erhebungszeitpunkt für die Datenanalyse erfolgte zu Woche 37, wodurch eine Verzerrung aufgrund der verkürzten Behandlungsdauer durch den Behandlungswechsel im Vergleichsarm zugunsten von Eplontersen nicht ausgeschlossen werden kann. Die Datenauswertung erfolgte nach dem ITT-Prinzip und schloss sämtliche randomisierten Patient:innen ein. Die Berichterstattung des Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine weiteren endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen. Insgesamt ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS als hoch einzustufen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen anhand des PGI-C

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie NEURO-TTTransform wurde als randomisierte, offene Phase-3-Studie durchgeführt und erfüllt die formalen Kriterien einer hohen Ergebnisqualität im Sinne der evidenzbasierten Medizin. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat erzeugt mittels eines IXRS in einem Verhältnis von 6:1. Da es sich um eine offenes Studiendesign handelt, wussten sowohl Patient:innen als auch medizinisches Fachpersonal um die Behandlung.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☐ ja ☒ nein

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

Der Erhebungszeitpunkt für die Datenanalyse erfolgte zu Woche 37, wodurch eine Verzerrung aufgrund der verkürzten Behandlungsdauer durch den Behandlungswechsel im Vergleichsarm zugunsten von Eplontersen nicht ausgeschlossen werden kann.

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

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen anhand des PGI-C wurde nach klinischen Standards mit einem validierten Messinstrument erhoben. Bei dem PGI-C handelt es sich um einen patientenberichteten Endpunkt, wodurch aufgrund des offenen Studiendesigns, bei dem die Patient:innen um die Behandlung wussten, ein erhöhtes Verzerrungspotential nicht ausgeschlossen werden kann. Der Erhebungszeitpunkt für die Datenanalyse erfolgte zu Woche 37, wodurch eine Verzerrung aufgrund der verkürzten Behandlungsdauer durch den Behandlungswechsel im Vergleichsarm zugunsten von Eplontersen nicht ausgeschlossen werden kann. Die Datenauswertung erfolgte nach dem ITT-Prinzip und schloss sämtliche randomisierte Patient:innen ein. Die Berichterstattung des Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine weiteren endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen. Insgesamt ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen anhand des PGI-C als hoch einzustufen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen anhand des PGI-S

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie NEURO-TTTransform wurde als randomisierte, offene Phase-3-Studie durchgeführt und erfüllt die formalen Kriterien einer hohen Ergebnisqualität im Sinne der evidenzbasierten Medizin. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat erzeugt mittels eines IXRS in einem Verhältnis von 6:1. Da es sich um ein offenes Studiendesign handelt, wussten sowohl Patient:innen als auch medizinisches Fachpersonal um die Behandlung.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☐ ja ☒ nein

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

Der Erhebungszeitpunkt für die Datenanalyse erfolgte zu Woche 37, wodurch eine Verzerrung aufgrund der verkürzten Behandlungsdauer durch den Behandlungswechsel im Vergleichsarm zugunsten von Eplontersen nicht ausgeschlossen werden kann.

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

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen anhand des PGI-S wurde nach klinischen Standards mit einem validierten Messinstrument erhoben. Bei dem PGI-S handelt es sich um einen patientenberichteten Endpunkt, wodurch aufgrund des offenen Studiendesigns, bei dem die Patient:innen um die Behandlung wussten, eine erhöhtes Verzerrungspotential nicht ausgeschlossen werden kann. Der Erhebungszeitpunkt für die Datenanalyse erfolgte zu Woche 37, wodurch eine Verzerrung aufgrund der verkürzten Behandlungsdauer durch den Behandlungswechsel im Vergleichsarm zugunsten von Eplontersen nicht ausgeschlossen werden kann. Die Datenauswertung erfolgte nach dem ITT-Prinzip und schloss sämtliche randomisierte Patient:innen ein. Die Berichterstattung des Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine weiteren endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen. Insgesamt ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen anhand des PGI-S als hoch einzustufen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk QoL-DN

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie NEURO-TTRansform wurde als randomisierte, offene Phase-3-Studie durchgeführt und erfüllt die formalen Kriterien einer hohen Ergebnisqualität im Sinne der evidenzbasierten Medizin. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat erzeugt mittels eines IXRS in einem Verhältnis von 6:1. Da es sich um eine offenes Studiendesign handelt, wussten sowohl Patient:innen als auch medizinisches Fachpersonal um die Behandlung. Das Sponsorteam war bis zur Interimsanalyse zu Woche 35 verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk QoL-DN wurde nach klinischen Standards mit einem validierten Messinstrument erhoben. Bei dem Norfolk QoL DN handelt es sich um einen patientenberichteten Endpunkt, wodurch aufgrund des offenen Studiendesigns, bei dem die Patient:innen um die Behandlung wussten, eine erhöhtes Verzerrungspotential nicht ausgeschlossen werden kann. Da der Erhebungszeitpunkt für die Datenanalyse zu Woche 35 erfolgte, ist eine Verzerrung aufgrund der verkürzten Behandlungsdauer durch den Behandlungswechsel im Vergleichsarm nicht gegeben. Die Datenauswertung erfolgte nach dem ITT-Prinzip und schloss sämtliche randomisierte Patient:innen ein. Die Berichterstattung des Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig. Das Sponsorteam war bis zur Interimsanalyse zu Woche 35 verblindet. Es liegen keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen. Insgesamt ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt Norfolk QoL-DN als hoch einzustufen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des SF-36****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie NEURO-TTTransform wurde als randomisierte, offene Phase-3-Studie durchgeführt und erfüllt die formalen Kriterien einer hohen Ergebnisqualität im Sinne der evidenzbasierten Medizin. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat erzeugt mittels eines IXRS in einem Verhältnis von 6:1. Da es sich um eine offenes Studiendesign handelt, wussten sowohl Patient:innen als auch medizinisches Fachpersonal um die Behandlung.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des SF-36 wurde nach klinischen Standards mit einem validierten Messinstrument erhoben. Bei dem SF-36 handelt es sich um einen

patientenberichteten Endpunkt, wodurch aufgrund des offenen Studiendesigns, bei dem die Patient:innen um die Behandlung wussten, eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden kann. Da der Erhebungszeitpunkt für die Datenanalyse zu Woche 35 erfolgte, ist eine Verzerrung aufgrund der verkürzten Behandlungsdauer durch den Behandlungswechsel im Vergleichsarm nicht gegeben. Die Datenauswertung erfolgte nach dem ITT-Prinzip und schloss sämtliche randomisierte Patient:innen ein. Die Berichterstattung des Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen. Insgesamt ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des SF-36 als hoch einzustufen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie NEURO-TTRansform wurde als randomisierte, offene Phase-3-Studie durchgeführt und erfüllt die formalen Kriterien einer hohen Ergebnisqualität im Sinne der evidenzbasierten Medizin. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat erzeugt mittels eines IXRS in einem Verhältnis von 6:1. Da es sich um ein offenes Studiendesign handelt, wussten sowohl Patient:innen als auch medizinisches Fachpersonal um die Behandlung.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig**☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt UE wurde nach klinischen Standards erhoben. Sämtliche UE wurden nach MedDRA Version 25.0 kodiert und die Einstufung der Schweregrade erfolgte nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Kriterien des National Cancer Institutes (NCI). Trotz des offenen Studiendesigns, bei dem die Patient:innen und das medizinische Fachpersonal um die Behandlungszuordnung wussten, erfolgte eine kohärente und objektive Erfassung der UE nach standardisierten Kriterien. Die Datenauswertung erfolgte in der Safety-Population, welche sämtliche randomisierten Patient:innen einschließt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Da der Erhebungszeitpunkt für die Datenanalyse zu Woche 35 erfolgte, ist eine Verzerrung aufgrund der verkürzten Behandlungsdauer durch den Behandlungswechsel im Vergleichsarm nicht gegeben. Die Berichterstattung des Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine weiteren endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen. Insgesamt ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt UE als niedrig einzustufen.

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 weiteren (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-Baselinewert 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 weiteren (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: Post-hoc Analysen

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Eplontersen (WAINZUA)

AstraZeneca GmbH

Anhang 4-G

*Behandlung von erwachsenen Patienten mit
Polyneuropathie der Stadien 1 und 2 in Verbindung
mit einer hereditären Transthyretin-vermittelten
Amyloidose*

Stand: 23.04.2025

Table of Contents

Demographic and disease-specific characteristics at baseline	2
Duration of treatment and observation by endpoint	5
PRO analysis: from baseline up to week 37 by Subgroup (Main analysis)	8
Concentration of serum TTR.	10
Change from baseline (MMRM) in TTR	10
Polyneuropathic symptoms based on the NIS, mNIS+7 and NSC	84
Responder Analysis: NIS Composite Score achieving a change of < 0 points (improvement)	84
Responder Analysis: NIS Composite Score with a change of > 0 points (deterioration)	89
Change from baseline (ANCOVA) in NIS Composite Score	94
Responder Analysis: NIS-Reflexes achieving a change of < 0 points (improvement).	108
Responder Analysis: NIS-Reflexes with a change of > 0 points (deterioration)	113
Change from baseline (ANCOVA) in NIS-Reflexes	118
Responder Analysis: NIS-Weakness achieving a change of < 0 points (improvement).	132
Responder Analysis: NIS-Weakness with a change of > 0 points (deterioration)	137
Change from baseline (ANCOVA) in NIS-Weakness	142
Responder Analysis: NIS-Sensation achieving a change of < 0 points (improvement).	156
Responder Analysis: NIS-Sensation with a change of > 0 points (deterioration).	161
Change from baseline (ANCOVA) in NIS-Sensation	166
Responder Analysis: mNIS+7 achieving a change of < 0 points (improvement).	181
Responder Analysis: mNIS+7 with a change of > 0 points (deterioration).	185
Change from baseline (ANCOVA) in mNIS+7	190
Responder Analysis: mNIS+7 touch-pressure subdomain achieving a change of < 0 points (improvement).	204
Responder Analysis: mNIS+7 touch-pressure subdomain with a change of > 0 points (deterioration).	209
Change from baseline (ANCOVA) in mNIS+7 touch-pressure subdomain	214
Responder Analysis: mNIS+7 heat-pain subdomain achieving a change of < 0 points (improvement)	228
Responder Analysis: mNIS+7 heat-pain subdomain with a change of > 0 points (deterioration)	233
Change from baseline (ANCOVA) in mNIS+7 heat-pain	238
Responder Analysis: mNIS+7 nerve conduction subdomain achieving a change of < 0 points (improvement).	252
Responder Analysis: mNIS+7 nerve conduction subdomain with a change of > 0 points (deterioration)	257
Change from baseline (ANCOVA) in mNIS+7 nerve conduction	262
Responder Analysis: mNIS+7 heart rate subdomain achieving a change of < 0 points (improvement)	276
Responder Analysis: mNIS+7 heart rate subdomain with a change of > 0 points (deterioration)	281
Change from baseline (ANCOVA) in mNIS+7 heart rate	286
Responder Analysis: NSC Total Score with Men - 17.1 Women - 16.2 points of improvement	300
Responder Analysis: NSC Total Score with Men - 17.1 Women - 16.2 points of deterioration	305
Change from baseline (ANCOVA) in NSC Total Score.	310
Responder Analysis: NSC-Muscle Weakness achieving >= 8.55 improvement	324
Responder Analysis: NSC-Muscle Weakness with >= 8.55 deterioration	329
Change from baseline (ANCOVA) in NSC-Muscle Weakness	334
Responder Analysis: NSC Sensory (hypo/loss of sensation) achieving >= 1.35 improvement	348
Responder Analysis: NSC Sensory (hypo/loss of sensation) with >= 1.35 deterioration.	353
Change from baseline (ANCOVA) in NSC Sensory (hypo/loss of sensation).	358
Responder Analysis: NSC Sensory (paresthesia/hyper sensation) achieving >= 3.15 improvement.	372
Responder Analysis: NSC Sensory (paresthesia/hyper sensation) with >= 3.15 deterioration	377
Change from baseline (ANCOVA) in NSC Sensory (paresthesia/hyper sensation)	382
Responder Analysis: NSC autonomic (gastrointestinal and urinary incontinence) achieving >= 1.8 improvement.	396
Responder Analysis: NSC autonomic (gastrointestinal and urinary incontinence) with >= 1.8 deterioration	401
Change from baseline (ANCOVA) in NSC autonomic (gastrointestinal and urinary incontinence)	406

Responder Analysis: NSC autonomic (non-GI/non-urinary incontinence) achieving $\geq$ Men: 2.25 Women: 1.35 improvement	.420
Responder Analysis: NSC autonomic (non-GI/non-urinary incontinence) with $\geq$ Men: 2.25 Women: 1.35 deterioration	.425
Change from baseline (ANCOVA) in NSC autonomic (non-GI/non-urinary incontinence)	.430
Mobility measured using the 10MWT and the PND	.444
Responder Analysis: 10-meter walk-run (Comfortable) achieving improvement	.444
Responder Analysis: 10-meter walk-run (Comfortable) with deterioration.	.449
Change from baseline (ANCOVA) in 10-meter walk-run (Comfortable)	.454
Responder Analysis: 10-meter walk-run (Fast) achieving improvement.	.468
Responder Analysis: 10-meter walk-run (Fast) with deterioration.	.473
Change from baseline (ANCOVA) in 10-meter walk-run (Fast)	.478
Responder Analysis: PND achieving at least one stadium of improvement.	.492
Responder Analysis: PND with at least one stadium of deterioration	.497
Responder Analysis: PND achieving at least two stadiums of improvement	.502
Responder Analysis: PND with at least two stadiums of deterioration	.507
Degree of disability measured using the R-ODS	.512
Responder Analysis: R-ODS achieving $\geq$ 7.2 points improvement	.512
Responder Analysis: R-ODS with $\geq$ 7.2 points deterioration	.517
Change from baseline (ANCOVA) in R-ODS.	.522
Autonomic functional impairment measured using the COMPASS-31	.537
Responder Analysis: COMPASS 31 sum score achieving $\geq$ 15 points improvement.	.537
Responder Analysis: COMPASS 31 sum score with $\geq$ 15 points deterioration	.542
Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 sum score	.547
Responder Analysis: COMPASS 31 orthostatic intolerance achieving $\geq$ 6 points improvement	.561
Responder Analysis: COMPASS 31 orthostatic intolerance with $\geq$ 6 points deterioration	.566
Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 orthostatic intolerance	.571
Responder Analysis: COMPASS 31 vasomotor achieving $\geq$ 0.75 points improvement	.585
Responder Analysis: COMPASS 31 vasomotor with $\geq$ 0.75 points deterioration	.590
Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 vasomotor	.595
Responder Analysis: COMPASS 31 secretomotor achieving $\geq$ 2.25 points improvement.	.609
Responder Analysis: COMPASS 31 secretomotor with $\geq$ 2.25 points deterioration	.614
Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 secretomotor	.619
Responder Analysis: COMPASS 31 gastrointestinal achieving $\geq$ 3.75 points improvement	.633
Responder Analysis: COMPASS 31 gastrointestinal with $\geq$ 3.75 points deterioration	.638
Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 gastrointestinal.	.643
Responder Analysis: COMPASS 31 bladder achieving $\geq$ 1.5 points improvement	.657
Responder Analysis: COMPASS 31 bladder with $\geq$ 1.5 points deterioration.	.662
Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 bladder	.667
Responder Analysis: COMPASS 31 pupillomotor achieving $\geq$ 0.75 points improvement	.681
Responder Analysis: COMPASS 31 pupillomotor with $\geq$ 0.75 points deterioration	.686
Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 pupillomotor	.691
Hospitalisations	.705
Responder Analysis: Any hospitalization	.705
Responder Analysis: Hospitalization with cardiovascular events	.710
EQ-5D VAS: General state of health	.715
Responder Analysis: EQ-5D VAS achieving $\geq$ 15 points improvement	.715
Responder Analysis: EQ-5D VAS with $\geq$ 15 points deterioration.	.720
Change from baseline (ANCOVA) in EQ-5D VAS	.725
PGI-C: General state of health	.740
Responder Analysis: PGI-C achieving 'much better' or 'a little better'	.740
Responder Analysis: PGI-C with 'a little worse' or 'much worse'	.745
Change from baseline (Descriptive) in PGI-C	.750

PGI-S: General state of health.	.764
Responder Analysis: PGI-S achieving 1 point improvement.	.764
Responder Analysis: PGI-S with 1 point deterioration	.769
Change from baseline (ANCOVA) in PGI-S	.774
Norfolk-QoL-DN: Health-related quality of life.	.789
Responder Analysis: Norfolk-QoL-DN Composite Score achieving ≥ 21 improvement	.789
Responder Analysis: Norfolk-QoL-DN Composite Score with ≥ 21 deterioration.	.794
Change from baseline (ANCOVA) in Norfolk-QoL-DN Composite Score	.799
Responder Analysis: Norfolk-QoL-DN physical functioning/large fiber neuropathy achieving ≥ 9 improvement	.813
Responder Analysis: Norfolk-QoL-DN physical functioning/large fiber neuropathy achieving ≥ 9 improvement	.818
Change from baseline (ANCOVA) in Norfolk-QoL-DN physical functioning/large fiber neuropathy.	.823
Responder Analysis: Norfolk-QoL-DN activities of daily living achieving ≥ 3 improvement.	.837
Responder Analysis: Norfolk-QoL-DN activities of daily living with ≥ 3 deterioration	.842
Change from baseline (ANCOVA) in Norfolk-QoL-DN activities of daily living	.847
Responder Analysis: Norfolk-QoL-DN symptoms achieving ≥ 4.8 improvement	.861
Responder Analysis: Norfolk-QoL-DN symptoms with ≥ 4.8 deterioration.	.866
Change from baseline (ANCOVA) in Norfolk-QoL-DN symptoms	.871
Responder Analysis: Norfolk-QoL-DN Small Fiber Neuropathy achieving ≥ 2.4 improvement.	.885
Responder Analysis: Norfolk-QoL-DN Small Fiber Neuropathy with ≥ 2.4 deterioration	.890
Change from baseline (ANCOVA) in Norfolk-QoL-DN Small Fiber Neuropathy	.895
Responder Analysis: Norfolk-QoL-DN Autonomic Neuropathy achieving ≥ 1.8 improvement	.909
Responder Analysis: Norfolk-QoL-DN Autonomic Neuropathy with ≥ 1.8 deterioration.	.914
Change from baseline (ANCOVA) in Norfolk-QoL-DN Autonomic Neuropathy.	.919
F-36: Health-related quality of life.	.933
Responder Analysis: SF-36 PCS achieving 10 points improvement	.933
Responder Analysis: SF-36 PCS with 10 points deterioration.	.938
Change from baseline (ANCOVA) in SF-36 PCS	.943
Responder Analysis: SF-36 MCS achieving 10 points improvement.	.957
Responder Analysis: SF-36 MCS with 10 points deterioration	.962
Change from baseline (ANCOVA) in SF-36 MCS	.967
Adverse Event Overall rate and by SOC/PT	.981
Treatment Emergent Adverse Event (TEAE).	.981
Serious Treatment Emergent Adverse Event (SAE)	.984
Severe Treatment Emergent Adverse Event.	.985
Non-Severe Treatment Emergent Adverse Event.	.986
Treatment Emergent Adverse Event leading to discontinuation.	.990
Safety incidence analysis: Treatment Emergent Adverse Events up to week 37 leading to study drug discontinuation	.1157
Adverse Event leading to death.	.1270
Adverse Event Subgroup and by SOC/PT	.991
Treatment Emergent Adverse Event (TEAE)_SG	.991
Serious Treatment Emergent Adverse Event (SAE)_SG.	.994
Severe Treatment Emergent Adverse Event_SG	.997
Non-Severe Treatment Emergent Adverse Event_SG	.1000
Treatment Emergent Adverse Event leading to discontinuation_SG	.1003
Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) - SOC - PT	.1006
Adverse Event of Special Interest	.1117
Other Adverse Event of Special Interest.	.1158
Safety incidence analysis: Prior medication by ATC-2 and decoded term.	.1244
Safety incidence analysis: Concomitant medication by ATC-2 and decoded term.	.1253

TABLE 1.1: Demographic and disease-specific characteristics at baseline in Eplontersen study, Safety Population

Table page 1 of 1.

Variable	Eplontersen (N=144)	Inotersen (N=24)	Total (N=168)
Age (years)			
N (missing)	144 (0)	24 (0)	168 (0)
Mean (SD)	53.0 (15.0)	51.1 (14.4)	52.8 (14.9)
Median [Min ; Max]	51.5 [24.0 ; 82.0]	49.5 [30.0 ; 77.0]	51.0 [24.0 ; 82.0]
Age groups 1 (years)			
<65	100 (69.4%)	16 (66.7%)	116 (69.0%)
65 - 74	36 (25.0%)	7 (29.2%)	43 (25.6%)
>=75	8 (5.6%)	1 (4.2%)	9 (5.4%)
Age groups 2 (years)			
<65	100 (69.4%)	16 (66.7%)	116 (69.0%)
>=65	44 (30.6%)	8 (33.3%)	52 (31.0%)
Sex			
Male	100 (69.4%)	16 (66.7%)	116 (69.0%)
Female	44 (30.6%)	8 (33.3%)	52 (31.0%)
Race group 1			
White	112 (77.8%)	19 (79.2%)	131 (78.0%)
Other	30 (20.8%)	4 (16.7%)	34 (20.2%)
Unknown or multiple	2 (1.4%)	1 (4.2%)	3 (1.8%)
Race group 2			
Asian	22 (15.3%)	2 (8.3%)	24 (14.3%)
Unknown	1 (0.7%)	1 (4.2%)	2 (1.2%)
Black Or African American	5 (3.5%)	0	5 (3.0%)
White	112 (77.8%)	19 (79.2%)	131 (78.0%)
Other	3 (2.1%)	2 (8.3%)	5 (3.0%)
Multiple	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
Ethnicity			
Hispanic Or Latino	22 (15.3%)	5 (20.8%)	27 (16.1%)
Not Hispanic Or Latino	120 (83.3%)	18 (75.0%)	138 (82.1%)
Unknown	2 (1.4%)	1 (4.2%)	3 (1.8%)
Region			
North America	21 (14.6%)	5 (20.8%)	26 (15.5%)
Europe	54 (37.5%)	10 (41.7%)	64 (38.1%)
South America/Australasia/Asia	69 (47.9%)	9 (37.5%)	78 (46.4%)
Baseline height (cm)			
N (missing)	138 (6)	22 (2)	160 (8)
Mean (SD)	169.4 (9.2)	172.7 (9.1)	169.9 (9.2)
Median [Min ; Max]	170.0 [149.0 ; 188.0]	172.5 [161.0 ; 202.0]	170.0 [149.0 ; 202.0]
Baseline weight (kg)			
N (missing)	141 (3)	23 (1)	164 (4)
Mean (SD)	70.3 (15.8)	79.2 (19.3)	71.6 (16.5)
Median [Min ; Max]	68.5 [40.0 ; 113.7]	75.9 [46.3 ; 127.0]	70.0 [40.0 ; 127.0]
Weight group			
< 65 kg	52 (36.1%)	4 (16.7%)	56 (33.3%)
>= 65 kg	89 (61.8%)	19 (79.2%)	108 (64.3%)
Unknown	3 (2.1%)	1 (4.2%)	4 (2.4%)

Variable	Eplontersen (N=144)	Inotersen (N=24)	Total (N=168)
Baseline Body Mass Index (kg/m2)			
N (missing)	138 (6)	22 (2)	160 (8)
Mean (SD)	24.4 (4.9)	26.4 (5.4)	24.6 (5.0)
Median [Min ; Max]	24.1 [15.4 ; 35.4]	25.9 [16.0 ; 39.6]	24.6 [15.4 ; 39.6]
NIS Baseline			
< 50	87 (60.4%)	17 (70.8%)	104 (61.9%)
50-99	47 (32.6%)	7 (29.2%)	54 (32.1%)
>=100	10 (6.9%)	0	10 (6.0%)
Disease (FAP) Stage			
Stage 1	115 (79.9%)	18 (75.0%)	133 (79.2%)
Stage 2	29 (20.1%)	6 (25.0%)	35 (20.8%)
Baseline PND Score			
I	56 (38.9%)	12 (50.0%)	68 (40.5%)
II	61 (42.4%)	8 (33.3%)	69 (41.1%)
IIIa	16 (11.1%)	3 (12.5%)	19 (11.3%)
IIIb	10 (6.9%)	1 (4.2%)	11 (6.5%)
Unknown	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
TTR Genotype category			
V30M	85 (59.0%)	16 (66.7%)	101 (60.1%)
Non-V30M	59 (41.0%)	8 (33.3%)	67 (39.9%)
V30M Mutation			
Yes	85 (59.0%)	16 (66.7%)	101 (60.1%)
No	59 (41.0%)	8 (33.3%)	67 (39.9%)
Cardiomyopathy			
Yes	49 (34.0%)	9 (37.5%)	58 (34.5%)
No	95 (66.0%)	15 (62.5%)	110 (65.5%)
NYHA Classification			
Nyha Class I	105 (72.9%)	17 (70.8%)	122 (72.6%)
Nyha Class II	39 (27.1%)	7 (29.2%)	46 (27.4%)
Baseline NT-proBNP			
N (missing)	143 (1)	24 (0)	167 (1)
Mean (SD)	54.0 (122.6)	30.8 (42.2)	50.6 (114.7)
Median [Min ; Max]	14.0 [1.0 ; 821.0]	10.5 [2.0 ; 157.0]	14.0 [1.0 ; 821.0]
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUNISAL			
Yes	100 (69.4%)	15 (62.5%)	115 (68.5%)
No	44 (30.6%)	9 (37.5%)	53 (31.5%)
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis			
Yes	39 (27.1%)	7 (29.2%)	46 (27.4%)
No	105 (72.9%)	17 (70.8%)	122 (72.6%)
Baseline eGFR			
< 60	6 (4.2%)	0	6 (3.6%)
>= 60	134 (93.1%)	23 (95.8%)	157 (93.5%)
Unknown	4 (2.8%)	1 (4.2%)	5 (3.0%)
NIS baseline			
N (missing)	144 (0)	24 (0)	168 (0)
Mean (SD)	46.3 (29.9)	37.6 (24.4)	45.0 (29.3)
Median [Min ; Max]	41.6 [4.0 ; 127.8]	29.3 [11.5 ; 86.5]	38.0 [4.0 ; 127.8]
Duration of Disease from FAP Diagnosis			
N (missing)	144 (0)	24 (0)	168 (0)
Mean (SD)	46.8 (58.1)	45.7 (54.1)	46.6 (57.4)

Variable	Eplontersen (N=144)	Inotersen (N=24)	Total (N=168)
Median [Min ; Max]	30.0 [0.0 ; 379.0]	28.5 [2.0 ; 232.0]	30.0 [0.0 ; 379.0]
Duration of Disease from FAP Symptoms			
N (missing)	143 (1)	24 (0)	167 (1)
Mean (SD)	67.7 (50.9)	72.5 (111.0)	68.4 (62.7)
Median [Min ; Max]	54.0 [5.0 ; 354.0]	42.5 [8.0 ; 567.0]	52.0 [5.0 ; 567.0]
Duration of Disease from FAC Diagnosis			
N (missing)	39 (105)	7 (17)	46 (122)
Mean (SD)	18.5 (21.4)	15.6 (9.2)	18.0 (20.0)
Median [Min ; Max]	8.0 [1.0 ; 89.0]	14.0 [4.0 ; 30.0]	11.0 [1.0 ; 89.0]
Duration of Disease from FAC Symptoms			
N (missing)	30 (114)	5 (19)	35 (133)
Mean (SD)	36.3 (63.8)	29.0 (28.1)	35.3 (59.7)
Median [Min ; Max]	18.5 [1.0 ; 354.0]	15.0 [5.0 ; 75.0]	18.0 [1.0 ; 354.0]

Abbreviations: N: Number of participants with non-missing values; SD: Standard Deviation; Min: Minimum; Max: Maximum.

TABLE 1.2: Duration of treatment and observation by endpoint in Eplontersen study, ITT (as randomized) Population

Table page 1 of 1.

Variable	Eplontersen	Inotersen	Total
Treatment duration (in weeks)			
N (missing)	141 (3)	19 (5)	160 (8)
Mean (SD)	32.2 (0.6)	32.5 (1.3)	32.2 (0.7)
Median [Min ; Max]	32.1 [28.3 ; 34.4]	33.0 [28.1 ; 33.7]	32.1 [28.1 ; 34.4]
Observation period (in weeks) for NIS composite score			
N (missing)	140 (4)	19 (5)	159 (9)
Mean (SD)	35.3 (1.6)	35.1 (1.3)	35.3 (1.6)
Median [Min ; Max]	35.1 [32.7 ; 44.0]	34.3 [33.4 ; 37.6]	35.0 [32.7 ; 44.0]
Observation period (in weeks) for NIS Reflexes			
N (missing)	140 (4)	19 (5)	159 (9)
Mean (SD)	35.3 (1.6)	35.1 (1.3)	35.3 (1.6)
Median [Min ; Max]	35.1 [32.7 ; 44.0]	34.3 [33.4 ; 37.6]	35.0 [32.7 ; 44.0]
Observation period (in weeks) for NIS Weakness			
N (missing)	140 (4)	19 (5)	159 (9)
Mean (SD)	35.3 (1.6)	35.1 (1.3)	35.3 (1.6)
Median [Min ; Max]	35.1 [32.7 ; 44.0]	34.3 [33.4 ; 37.6]	35.0 [32.7 ; 44.0]
Observation period (in weeks) for NIS Sensation			
N (missing)	140 (4)	19 (5)	159 (9)
Mean (SD)	35.3 (1.6)	35.1 (1.3)	35.3 (1.6)
Median [Min ; Max]	35.1 [32.7 ; 44.0]	34.3 [33.4 ; 37.6]	35.0 [32.7 ; 44.0]
Observation period (in weeks) for NSC Total score			
N (missing)	140 (4)	19 (5)	159 (9)
Mean (SD)	35.3 (1.6)	35.1 (1.3)	35.3 (1.6)
Median [Min ; Max]	35.1 [32.7 ; 44.0]	34.3 [33.4 ; 37.6]	35.0 [32.7 ; 44.0]
Observation period (in weeks) for NSC Muscle Weakness			
N (missing)	140 (4)	19 (5)	159 (9)
Mean (SD)	35.3 (1.6)	35.1 (1.3)	35.3 (1.6)
Median [Min ; Max]	35.1 [32.7 ; 44.0]	34.3 [33.4 ; 37.6]	35.0 [32.7 ; 44.0]
Observation period (in weeks) for NSC Sensory (hypo/loss of sensation)			
N (missing)	140 (4)	19 (5)	159 (9)
Mean (SD)	35.3 (1.6)	35.1 (1.3)	35.3 (1.6)
Median [Min ; Max]	35.1 [32.7 ; 44.0]	34.3 [33.4 ; 37.6]	35.0 [32.7 ; 44.0]
Observation period (in weeks) for NSC Sensory (paresthesia/hyper sensation)			
N (missing)	140 (4)	19 (5)	159 (9)
Mean (SD)	35.3 (1.6)	35.1 (1.3)	35.3 (1.6)
Median [Min ; Max]	35.1 [32.7 ; 44.0]	34.3 [33.4 ; 37.6]	35.0 [32.7 ; 44.0]
Observation period (in weeks) for NSC autonomic (gastrointestinal and urinary incontinence)			
N (missing)	140 (4)	19 (5)	159 (9)
Mean (SD)	35.3 (1.6)	35.1 (1.3)	35.3 (1.6)
Median [Min ; Max]	35.1 [32.7 ; 44.0]	34.3 [33.4 ; 37.6]	35.0 [32.7 ; 44.0]
Observation period (in weeks) for NSC autonomic (non-GI/non-urinary incontinence)			
N (missing)	140 (4)	19 (5)	159 (9)
Mean (SD)	35.3 (1.6)	35.1 (1.3)	35.3 (1.6)
Median [Min ; Max]	35.1 [32.7 ; 44.0]	34.3 [33.4 ; 37.6]	35.0 [32.7 ; 44.0]
Observation period (in weeks) for Norfolk-QoL-DN Composite Score			
N (missing)	130 (14)	20 (4)	150 (18)

Variable	Eplontersen	Inotersen	Total
Mean (SD)	35.3 (1.7)	35.1 (1.3)	35.3 (1.6)
Median [Min ; Max]	35.1 [32.7 ; 44.0]	34.3 [33.4 ; 37.6]	35.0 [32.7 ; 44.0]
Observation period (in weeks) for Norfolk-QoL-DN physical functioning/large fiber neuropathy			
N (missing)	138 (6)	20 (4)	158 (10)
Mean (SD)	35.3 (1.6)	35.1 (1.3)	35.3 (1.6)
Median [Min ; Max]	35.1 [32.7 ; 44.0]	34.3 [33.4 ; 37.6]	35.0 [32.7 ; 44.0]
Observation period (in weeks) for Norfolk-QoL-DN activities of daily living			
N (missing)	138 (6)	20 (4)	158 (10)
Mean (SD)	35.3 (1.6)	35.1 (1.3)	35.3 (1.6)
Median [Min ; Max]	35.1 [32.7 ; 44.0]	34.3 [33.4 ; 37.6]	35.0 [32.7 ; 44.0]
Observation period (in weeks) for Norfolk-QoL-DN symptoms			
N (missing)	130 (14)	20 (4)	150 (18)
Mean (SD)	35.3 (1.7)	35.1 (1.3)	35.3 (1.6)
Median [Min ; Max]	35.1 [32.7 ; 44.0]	34.3 [33.4 ; 37.6]	35.0 [32.7 ; 44.0]
Observation period (in weeks) for Norfolk-QoL-DN Small Fiber Neuropathy			
N (missing)	138 (6)	20 (4)	158 (10)
Mean (SD)	35.3 (1.6)	35.1 (1.3)	35.3 (1.6)
Median [Min ; Max]	35.1 [32.7 ; 44.0]	34.3 [33.4 ; 37.6]	35.0 [32.7 ; 44.0]
Observation period (in weeks) for Norfolk-QoL-DN Autonomic Neuropathy			
N (missing)	138 (6)	20 (4)	158 (10)
Mean (SD)	35.3 (1.6)	35.1 (1.3)	35.3 (1.6)
Median [Min ; Max]	35.1 [32.7 ; 44.0]	34.3 [33.4 ; 37.6]	35.0 [32.7 ; 44.0]
Observation period (in weeks) for R-ODS			
N (missing)	139 (5)	21 (3)	160 (8)
Mean (SD)	36.3 (0.6)	36.6 (0.9)	36.3 (0.6)
Median [Min ; Max]	36.1 [34.3 ; 38.0]	36.3 [35.9 ; 39.9]	36.1 [34.3 ; 39.9]
Observation period (in weeks) for EQ-5D VAS			
N (missing)	135 (9)	19 (5)	154 (14)
Mean (SD)	36.3 (0.6)	36.7 (0.9)	36.3 (0.6)
Median [Min ; Max]	36.1 [34.3 ; 38.0]	36.4 [35.9 ; 39.9]	36.1 [34.3 ; 39.9]
Observation period (in weeks) for COMPASS 31 sum score			
N (missing)	140 (4)	21 (3)	161 (7)
Mean (SD)	36.3 (0.6)	36.6 (0.9)	36.3 (0.6)
Median [Min ; Max]	36.1 [34.3 ; 38.0]	36.3 [35.9 ; 39.9]	36.1 [34.3 ; 39.9]
Observation period (in weeks) for COMPASS 31 orthostatic intolerance			
N (missing)	140 (4)	21 (3)	161 (7)
Mean (SD)	36.3 (0.6)	36.6 (0.9)	36.3 (0.6)
Median [Min ; Max]	36.1 [34.3 ; 38.0]	36.3 [35.9 ; 39.9]	36.1 [34.3 ; 39.9]
Observation period (in weeks) for COMPASS 31 pupillomotor			
N (missing)	140 (4)	21 (3)	161 (7)
Mean (SD)	36.3 (0.6)	36.6 (0.9)	36.3 (0.6)
Median [Min ; Max]	36.1 [34.3 ; 38.0]	36.3 [35.9 ; 39.9]	36.1 [34.3 ; 39.9]
Observation period (in weeks) for PGI-S			
N (missing)	130 (14)	19 (5)	149 (19)
Mean (SD)	36.2 (0.6)	36.7 (0.9)	36.3 (0.6)
Median [Min ; Max]	36.1 [34.3 ; 38.0]	36.3 [35.9 ; 39.9]	36.1 [34.3 ; 39.9]
Observation period (in weeks) for PGI-C			
N (missing)	136 (8)	21 (3)	157 (11)
Mean (SD)	36.3 (0.6)	36.6 (0.9)	36.3 (0.6)
Median [Min ; Max]	36.1 [34.3 ; 38.0]	36.3 [35.9 ; 39.9]	36.1 [34.3 ; 39.9]
Observation period (in weeks) for 10-meter walk-run (Comfortable)			

Variable	Eplontersen	Inotersen	Total
N (missing)	137 (7)	20 (4)	157 (11)
Mean (SD)	36.3 (0.6)	36.6 (0.9)	36.3 (0.6)
Median [Min ; Max]	36.1 [34.3 ; 38.0]	36.3 [35.9 ; 39.9]	36.1 [34.3 ; 39.9]
Observation period (in weeks) for 10-meter walk-run (Fast)			
N (missing)	137 (7)	20 (4)	157 (11)
Mean (SD)	36.3 (0.6)	36.6 (0.9)	36.3 (0.6)
Median [Min ; Max]	36.1 [34.3 ; 38.0]	36.3 [35.9 ; 39.9]	36.1 [34.3 ; 39.9]
Observation period (in weeks) for SF-36 PCS			
N (missing)	140 (4)	21 (3)	161 (7)
Mean (SD)	34.4 (0.7)	34.4 (0.6)	34.4 (0.7)
Median [Min ; Max]	34.2 [32.7 ; 37.1]	34.1 [33.3 ; 36.3]	34.1 [32.7 ; 37.1]
Observation period (in weeks) for SF-36 MCS			
N (missing)	140 (4)	21 (3)	161 (7)
Mean (SD)	34.4 (0.7)	34.4 (0.6)	34.4 (0.7)
Median [Min ; Max]	34.2 [32.7 ; 37.1]	34.1 [33.3 ; 36.3]	34.1 [32.7 ; 37.1]

Abbreviations: N: Number of participants with non-missing values; SD: Standard Deviation; Min: Minimum; Max: Maximum.

TABLE 1.3.1: PRO analysis: from baseline up to week 37 by Subgroup (Main analysis) (EPLONTERSEN vs INOTERSEN), ITT (as randomized) Population.

Table page 1 of 1.

		Return rates (population under treatment) [1] Number of patients in analysis-population (N) Number of questionnaires			
		Eplontersen		Inotersen	
Analysis Visit	Expected (N)	Received (n; %)	Expected (N)	Received (n; %)	
Norfolk-QoL-DN Composite Score					
BASELINE	144	137; 95.1%	24	24; 100.0%	
WEEK 35	140	130; 92.9%	21	20; 95.2%	
Norfolk-QoL-DN physical functioning/large fiber neuropathy					
BASELINE	144	143; 99.3%	24	24; 100.0%	
WEEK 35	140	138; 98.6%	21	20; 95.2%	
Norfolk-QoL-DN activities of daily living					
BASELINE	144	143; 99.3%	24	24; 100.0%	
WEEK 35	140	138; 98.6%	21	20; 95.2%	
Norfolk-QoL-DN symptoms					
BASELINE	144	137; 95.1%	24	24; 100.0%	
WEEK 35	140	130; 92.9%	21	20; 95.2%	
Norfolk-QoL-DN small fiber neuropathy					
BASELINE	144	143; 99.3%	24	24; 100.0%	
WEEK 35	140	138; 98.6%	21	20; 95.2%	
Norfolk-QoL-DN Autonomic Neuropathy					
BASELINE	144	143; 99.3%	24	24; 100.0%	
WEEK 35	140	138; 98.6%	21	20; 95.2%	
R-ODS					
BASELINE	144	144; 100.0%	24	24; 100.0%	
WEEK 37	140	139; 99.3%	24	21; 87.5%	
EQ-5D VAS					
BASELINE	144	139; 96.5%	24	22; 91.7%	
WEEK 37	140	135; 96.4%	24	20; 83.3%	
COMPASS 31 sum score					
BASELINE	144	143; 99.3%	24	24; 100.0%	
WEEK 37	140	140; 100.0%	24	21; 87.5%	
COMPASS-31 orthostatic intolerance					
BASELINE	144	143; 99.3%	24	24; 100.0%	
WEEK 37	140	140; 100.0%	24	21; 87.5%	
COMPASS-31 Vasomotor					
BASELINE	144	143; 99.3%	24	24; 100.0%	
WEEK 37	140	140; 100.0%	24	21; 87.5%	
COMPASS-31 Secretomotor					
BASELINE	144	143; 99.3%	24	24; 100.0%	
WEEK 37	140	140; 100.0%	24	21; 87.5%	
COMPASS-31 Gastrointestinal					
BASELINE	144	143; 99.3%	24	24; 100.0%	
WEEK 37	140	140; 100.0%	24	21; 87.5%	
COMPASS-31 Bladder					
BASELINE	144	143; 99.3%	24	24; 100.0%	
WEEK 37	140	140; 100.0%	24	21; 87.5%	
COMPASS-31 Pupillomotor					
BASELINE	144	143; 99.3%	24	24; 100.0%	

		Return rates (population under treatment) [1] Number of patients in analysis-population (N) Number of questionnaires			
Analysis Visit	Expected (N)	Eplontersen		Inotersen	
		Received (n; %)	Expected (N)	Received (n; %)	Expected (N)
WEEK 37	140	140; 100.0%	24	21; 87.5%	
PGI-S					
BASELINE	144	133; 92.4%	24	22; 91.7%	
WEEK 37	140	130; 92.9%	24	21; 87.5%	
PGI-C					
WEEK 37	140	136; 97.1%	24	21; 87.5%	
SF-PCS					
BASELINE	144	144; 100.0%	24	24; 100.0%	
WEEK 35	140	140; 100.0%	21	21; 100.0%	
SF-MCS					
BASELINE	144	144; 100.0%	24	24; 100.0%	
WEEK 35	140	140; 100.0%	21	21; 100.0%	

[1] Questionnaires are expected from all patients who are under treatment at the time of the visit.

TABLE 2.0.1: Change from baseline (MMRM) in TTR (Prealbumin (g/L)) - ITT (as randomized)

Table page 1 of 74.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Overall					
Baseline					
ITT (as randomized)					
Actual value at baseline					
n	144	24			
Mean (SD)	0.226 (0.075)	0.217 (0.069)			
Week 5					
ITT (as randomized)					
Actual value at week 5					
n	135	24			
Mean (SD)	0.106 (0.047)	0.095 (0.044)			
Change from baseline at week 5					
n	135	24			
Mean (SD)	-0.118 (0.065)	-0.122 (0.075)			
LS mean change (SE):	-0.122 (0.003)	-0.131 (0.007)	0.009 (-0.006 ; 0.024)	0.26 (-0.18, 0.70)	-
p-value			0.2265		
Week 9					
ITT (as randomized)					
Actual value at week 9					
n	139	24			
Mean (SD)	0.074 (0.038)	0.057 (0.033)			
Change from baseline at week 9					
n	139	24			
Mean (SD)	-0.152 (0.069)	-0.161 (0.071)			
LS mean change (SE):	-0.154 (0.003)	-0.170 (0.007)	0.016 (0.001 ; 0.031)	0.44 (-0.00, 0.88)	-
p-value			0.0400		

Notes:

Analysis was performed on the ITT (as randomized) population

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values based on a MMRM analysis with %-change from baseline as the dependent variable. For overall analysis independent variables are treatment group, time, treatment group by time interaction and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. For subgroup analysis independent variables are treatment group, subgroup, time, treatment group by time interaction, treatment group by subgroup interaction, and time by treatment group by subgroup interaction.

[2] p-value for subgroup by treatment interaction based on MMRM

Abbreviations: N: Number of patients at this time point (observed cases); SD: Standard deviation; SE: Standard error; CI: Confidence interval.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.10.03 TTR mmrm.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 9:49:04

TABLE 2.0.1: Change from baseline (MMRM) in TTR (Prealbumin (g/L)) - ITT (as randomized)

Table page 2 of 74.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Overall					
Week 13					
ITT (as randomized)					
Actual value at week 13					
n	139	23			
Mean (SD)	0.059 (0.030)	0.046 (0.029)			
Change from baseline at week 13					
n	139	23			
Mean (SD)	-0.167 (0.073)	-0.174 (0.069)			
LS mean change (SE):	-0.170 (0.003)	-0.181 (0.007)	0.011 (-0.004 ; 0.027)	0.32 (-0.13, 0.76)	-
p-value			0.1408		
Week 25					
ITT (as randomized)					
Actual value at week 25					
n	141	23			
Mean (SD)	0.046 (0.032)	0.052 (0.046)			
Change from baseline at week 25					
n	141	23			
Mean (SD)	-0.182 (0.075)	-0.161 (0.082)			
LS mean change (SE):	-0.182 (0.003)	-0.173 (0.007)	-0.009 (-0.024 ; 0.007)	-0.24 (-0.68, 0.21)	-
p-value			0.2693		
Week 35					
ITT (as randomized)					
Actual value at week 35					
n	139	22			
Mean (SD)	0.039 (0.027)	0.062 (0.059)			
Change from baseline at week 35					
n	139	22			
Mean (SD)	-0.189 (0.074)	-0.149 (0.087)			
LS mean change (SE):	-0.189 (0.003)	-0.163 (0.007)	-0.026 (-0.041 ; -0.010)	-0.71 (-1.17, -0.25)	-
p-value			0.0012		

Notes:

Analysis was performed on the ITT (as randomized) population

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values based on a MMRM analysis with %-change from baseline as the dependent variable. For overall analysis independent variables are treatment group, time, treatment group by time interaction and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. For subgroup analysis independent variables are treatment group, subgroup, time, treatment group by time interaction, treatment group by subgroup interaction, and time by treatment group by subgroup interaction.

[2] p-value for subgroup by treatment interaction based on MMRM

Abbreviations: N: Number of patients at this time point (observed cases); SD: Standard deviation; SE: Standard error; CI: Confidence interval.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.10.03 TTR mmrm.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 9:49:04

TABLE 2.0.1: Change from baseline (MMRM) in TTR (Prealbumin (g/L)) - ITT (as randomized)

Table page 3 of 74.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Age group					
Baseline					
< 65 years					
Actual value at baseline					
n	100	16			
Mean (SD)	0.233 (0.075)	0.223 (0.072)			
>= 65 years					
Actual value at baseline					
n	44	8			
Mean (SD)	0.212 (0.075)	0.206 (0.067)			

Notes:

Analysis was performed on the ITT (as randomized) population

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values based on a MMRM analysis with %-change from baseline as the dependent variable. For overall analysis independent variables are treatment group, time, treatment group by time interaction and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. For subgroup analysis independent variables are treatment group, subgroup, time, treatment group by time interaction, treatment group by subgroup interaction, and time by treatment group by subgroup interaction.

[2] p-value for subgroup by treatment interaction based on MMRM

Abbreviations: N: Number of patients at this time point (observed cases); SD: Standard deviation; SE: Standard error; CI: Confidence interval.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.10.03 TTR mrm.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 9:49:04

TABLE 2.0.1: Change from baseline (MMRM) in TTR (Prealbumin (g/L)) - ITT (as randomized)

Table page 4 of 74.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Age group					
Week 5					
< 65 years					
Actual value at week 5					
n	96	16			
Mean (SD)	0.108 (0.046)	0.100 (0.048)			
Change from baseline at week 5					
n	96	16			
Mean (SD)	-0.120 (0.064)	-0.123 (0.083)			
LS mean change (SE):	-0.120 (0.007)	-0.123 (0.018)	0.003 (-0.035 ; 0.041)	0.04 (-0.50, 0.57)	0.9285
p-value			0.8874		
>= 65 years					
Actual value at week 5					
n	39	8			
Mean (SD)	0.102 (0.048)	0.086 (0.035)			
Change from baseline at week 5					
n	39	8			
Mean (SD)	-0.112 (0.068)	-0.120 (0.063)			
LS mean change (SE):	-0.112 (0.012)	-0.120 (0.026)	0.008 (-0.047 ; 0.063)	0.11 (-0.67, 0.89)	-
p-value			0.7752		

Notes:

Analysis was performed on the ITT (as randomized) population

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values based on a MMRM analysis with %-change from baseline as the dependent variable. For overall analysis independent variables are treatment group, time, treatment group by time interaction and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. For subgroup analysis independent variables are treatment group, subgroup, time, treatment group by time interaction, treatment group by subgroup interaction, and time by treatment group by subgroup interaction.

[2] p-value for subgroup by treatment interaction based on MMRM

Abbreviations: N: Number of patients at this time point (observed cases); SD: Standard deviation; SE: Standard error; CI: Confidence interval.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.10.03 TTR mmrm.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 9:49:04

TABLE 2.0.1: Change from baseline (MMRM) in TTR (Prealbumin (g/L)) - ITT (as randomized)

Table page 5 of 74.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Age group					
Week 9					
< 65 years					
Actual value at week 9					
n	98	16			
Mean (SD)	0.077 (0.038)	0.061 (0.037)			
Change from baseline at week 9					
n	98	16			
Mean (SD)	-0.156 (0.069)	-0.162 (0.075)			
LS mean change (SE):	-0.156 (0.007)	-0.162 (0.018)	0.007 (-0.032 ; 0.045)	0.09 (-0.44, 0.63)	0.7505
p-value			0.7351		
>= 65 years					
Actual value at week 9					
n	41	8			
Mean (SD)	0.068 (0.036)	0.047 (0.024)			
Change from baseline at week 9					
n	41	8			
Mean (SD)	-0.143 (0.070)	-0.158 (0.069)			
LS mean change (SE):	-0.143 (0.011)	-0.158 (0.026)	0.015 (-0.039 ; 0.070)	0.21 (-0.57, 0.99)	-
p-value			0.5840		

Notes:

Analysis was performed on the ITT (as randomized) population

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values based on a MMRM analysis with %-change from baseline as the dependent variable. For overall analysis independent variables are treatment group, time, treatment group by time interaction and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. For subgroup analysis independent variables are treatment group, subgroup, time, treatment group by time interaction, treatment group by subgroup interaction, and time by treatment group by subgroup interaction.

[2] p-value for subgroup by treatment interaction based on MMRM

Abbreviations: N: Number of patients at this time point (observed cases); SD: Standard deviation; SE: Standard error; CI: Confidence interval.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.10.03 TTR mmrm.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 9:49:04

TABLE 2.0.1: Change from baseline (MMRM) in TTR (Prealbumin (g/L)) - ITT (as randomized)

Table page 6 of 74.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Age group					
Week 13					
< 65 years					
Actual value at week 13					
n	97	15			
Mean (SD)	0.062 (0.029)	0.050 (0.033)			
Change from baseline at week 13					
n	97	15			
Mean (SD)	-0.172 (0.074)	-0.177 (0.070)			
LS mean change (SE):	-0.172 (0.007)	-0.177 (0.019)	0.005 (-0.034 ; 0.045)	0.07 (-0.48, 0.62)	0.7105
p-value			0.7915		
>= 65 years					
Actual value at week 13					
n	42	8			
Mean (SD)	0.051 (0.032)	0.038 (0.022)			
Change from baseline at week 13					
n	42	8			
Mean (SD)	-0.158 (0.071)	-0.168 (0.071)			
LS mean change (SE):	-0.158 (0.011)	-0.168 (0.026)	0.010 (-0.044 ; 0.065)	0.14 (-0.64, 0.92)	-
p-value			0.7140		

Notes:

Analysis was performed on the ITT (as randomized) population

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values based on a MMRM analysis with %-change from baseline as the dependent variable. For overall analysis independent variables are treatment group, time, treatment group by time interaction and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. For subgroup analysis independent variables are treatment group, subgroup, time, treatment group by time interaction, treatment group by subgroup interaction, and time by treatment group by subgroup interaction.

[2] p-value for subgroup by treatment interaction based on MMRM

Abbreviations: N: Number of patients at this time point (observed cases); SD: Standard deviation; SE: Standard error; CI: Confidence interval.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.10.03 TTR mmrm.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 9:49:04

TABLE 2.0.1: Change from baseline (MMRM) in TTR (Prealbumin (g/L)) - ITT (as randomized)

Table page 7 of 74.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Age group					
Week 25					
< 65 years					
Actual value at week 25					
n	97	15			
Mean (SD)	0.047 (0.028)	0.056 (0.053)			
Change from baseline at week 25					
n	97	15			
Mean (SD)	-0.189 (0.075)	-0.161 (0.093)			
LS mean change (SE):	-0.189 (0.007)	-0.161 (0.019)	-0.028 (-0.067 ; 0.012)	-0.38 (-0.93, 0.17)	0.2028
p-value			0.1692		
>= 65 years					
Actual value at week 25					
n	44	8			
Mean (SD)	0.046 (0.040)	0.045 (0.027)			
Change from baseline at week 25					
n	44	8			
Mean (SD)	-0.166 (0.073)	-0.161 (0.062)			
LS mean change (SE):	-0.166 (0.011)	-0.161 (0.026)	-0.005 (-0.059 ; 0.050)	-0.07 (-0.84, 0.71)	-
p-value			0.8605		

Notes:

Analysis was performed on the ITT (as randomized) population

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values based on a MMRM analysis with %-change from baseline as the dependent variable. For overall analysis independent variables are treatment group, time, treatment group by time interaction and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. For subgroup analysis independent variables are treatment group, subgroup, time, treatment group by time interaction, treatment group by subgroup interaction, and time by treatment group by subgroup interaction.

[2] p-value for subgroup by treatment interaction based on MMRM

Abbreviations: N: Number of patients at this time point (observed cases); SD: Standard deviation; SE: Standard error; CI: Confidence interval.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.10.03 TTR mmrm.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 9:49:04

TABLE 2.0.1: Change from baseline (MMRM) in TTR (Prealbumin (g/L)) - ITT (as randomized)

Table page 8 of 74.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Age group					
Week 35					
< 65 years					
Actual value at week 35					
n	96	14			
Mean (SD)	0.041 (0.027)	0.070 (0.058)			
Change from baseline at week 35					
n	96	14			
Mean (SD)	-0.194 (0.074)	-0.144 (0.095)			
LS mean change (SE):	-0.194 (0.007)	-0.144 (0.019)	-0.051 (-0.091 ; -0.010)	-0.70 (-1.27, -0.12)	0.0468
p-value			0.0140		
>= 65 years					
Actual value at week 35					
n	43	8			
Mean (SD)	0.034 (0.026)	0.048 (0.063)			
Change from baseline at week 35					
n	43	8			
Mean (SD)	-0.176 (0.073)	-0.158 (0.075)			
LS mean change (SE):	-0.176 (0.011)	-0.158 (0.026)	-0.018 (-0.072 ; 0.037)	-0.24 (-1.01, 0.54)	-
p-value			0.5286		

Notes:

Analysis was performed on the ITT (as randomized) population

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values based on a MMRM analysis with %-change from baseline as the dependent variableFor overall analysis independent variables are treatment group, time, treatment group by time interaction and disease stage as factors and baseline measurement as covariateFor subgroup analysis independent variables are treatment group, subgroup, time, treatment group by time interaction, treatment group by subgroup interaction, and time by treatment group by subgroup interaction.

[2] p-value for subgroup by treatment interaction based on MMRM

Abbreviations: N: Number of patients at this time point (observed cases); SD: Standard deviation; SE: Standard error; CI: Confidence interval.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.10.03 TTR mmrm.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 9:49:04

TABLE 2.0.1: Change from baseline (MMRM) in TTR (Prealbumin (g/L)) - ITT (as randomized)

Table page 9 of 74.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Sex group					
Baseline					
Male					
Actual value at baseline					
n	100	16			
Mean (SD)	0.234 (0.074)	0.210 (0.061)			
Female					
Actual value at baseline					
n	44	8			
Mean (SD)	0.209 (0.077)	0.233 (0.087)			

Notes:

Analysis was performed on the ITT (as randomized) population

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values based on a MMRM analysis with %-change from baseline as the dependent variable. For overall analysis independent variables are treatment group, time, treatment group by time interaction and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. For subgroup analysis independent variables are treatment group, subgroup, time, treatment group by time interaction, treatment group by subgroup interaction, and time by treatment group by subgroup interaction.

[2] p-value for subgroup by treatment interaction based on MMRM

Abbreviations: N: Number of patients at this time point (observed cases); SD: Standard deviation; SE: Standard error; CI: Confidence interval.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.10.03 TTR mrm.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 9:49:04

TABLE 2.0.1: Change from baseline (MMRM) in TTR (Prealbumin (g/L)) - ITT (as randomized)

Table page 10 of 74.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Sex group					
Week 5					
Male					
Actual value at week 5					
n	96	16			
Mean (SD)	0.116 (0.045)	0.103 (0.046)			
Change from baseline at week 5					
n	96	16			
Mean (SD)	-0.116 (0.068)	-0.107 (0.072)			
LS mean change (SE):	-0.116 (0.007)	-0.107 (0.018)	-0.009 (-0.047 ; 0.029)	-0.12 (-0.66, 0.41)	0.4842
p-value			0.6523		
Female					
Actual value at week 5					
n	39	8			
Mean (SD)	0.081 (0.041)	0.080 (0.040)			
Change from baseline at week 5					
n	39	8			
Mean (SD)	-0.123 (0.058)	-0.152 (0.077)			
LS mean change (SE):	-0.123 (0.012)	-0.152 (0.026)	0.029 (-0.026 ; 0.084)	0.39 (-0.39, 1.18)	-
p-value			0.3013		

Notes:

Analysis was performed on the ITT (as randomized) population

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values based on a MMRM analysis with %-change from baseline as the dependent variable. For overall analysis independent variables are treatment group, time, treatment group by time interaction and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. For subgroup analysis independent variables are treatment group, subgroup, time, treatment group by time interaction, treatment group by subgroup interaction, and time by treatment group by subgroup interaction.

[2] p-value for subgroup by treatment interaction based on MMRM

Abbreviations: N: Number of patients at this time point (observed cases); SD: Standard deviation; SE: Standard error; CI: Confidence interval.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.10.03 TTR mmrm.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 9:49:04

TABLE 2.0.1: Change from baseline (MMRM) in TTR (Prealbumin (g/L)) - ITT (as randomized)

Table page 11 of 74.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Sex group					
Week 9					
Male					
Actual value at week 9					
n	97	16			
Mean (SD)	0.080 (0.035)	0.055 (0.026)			
Change from baseline at week 9					
n	97	16			
Mean (SD)	-0.154 (0.071)	-0.155 (0.068)			
LS mean change (SE):	-0.154 (0.007)	-0.155 (0.018)	0.001 (-0.037 ; 0.039)	0.01 (-0.52, 0.55)	0.8298
p-value			0.9570		
Female					
Actual value at week 9					
n	42	8			
Mean (SD)	0.061 (0.040)	0.060 (0.046)			
Change from baseline at week 9					
n	42	8			
Mean (SD)	-0.147 (0.065)	-0.173 (0.081)			
LS mean change (SE):	-0.147 (0.011)	-0.173 (0.026)	0.025 (-0.029 ; 0.080)	0.35 (-0.43, 1.13)	-
p-value			0.3600		

Notes:

Analysis was performed on the ITT (as randomized) population

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values based on a MMRM analysis with %-change from baseline as the dependent variable. For overall analysis independent variables are treatment group, time, treatment group by time interaction and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. For subgroup analysis independent variables are treatment group, subgroup, time, treatment group by time interaction, treatment group by subgroup interaction, and time by treatment group by subgroup interaction.

[2] p-value for subgroup by treatment interaction based on MMRM

Abbreviations: N: Number of patients at this time point (observed cases); SD: Standard deviation; SE: Standard error; CI: Confidence interval.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.10.03 TTR mmrm.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 9:49:04

TABLE 2.0.1: Change from baseline (MMRM) in TTR (Prealbumin (g/L)) - ITT (as randomized)

Table page 12 of 74.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Sex group					
Week 13					
Male					
Actual value at week 13					
n	97	15			
Mean (SD)	0.064 (0.030)	0.043 (0.026)			
Change from baseline at week 13					
n	97	15			
Mean (SD)	-0.169 (0.073)	-0.170 (0.059)			
LS mean change (SE):	-0.169 (0.007)	-0.170 (0.019)	0.001 (-0.038 ; 0.041)	0.02 (-0.53, 0.57)	0.9472
p-value			0.9432		
Female					
Actual value at week 13					
n	42	8			
Mean (SD)	0.045 (0.027)	0.052 (0.036)			
Change from baseline at week 13					
n	42	8			
Mean (SD)	-0.164 (0.073)	-0.181 (0.088)			
LS mean change (SE):	-0.164 (0.011)	-0.181 (0.026)	0.016 (-0.038 ; 0.071)	0.22 (-0.56, 1.00)	-
p-value			0.5619		

Notes:

Analysis was performed on the ITT (as randomized) population

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values based on a MMRM analysis with %-change from baseline as the dependent variable. For overall analysis independent variables are treatment group, time, treatment group by time interaction and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. For subgroup analysis independent variables are treatment group, subgroup, time, treatment group by time interaction, treatment group by subgroup interaction, and time by treatment group by subgroup interaction.

[2] p-value for subgroup by treatment interaction based on MMRM

Abbreviations: N: Number of patients at this time point (observed cases); SD: Standard deviation; SE: Standard error; CI: Confidence interval.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.10.03 TTR mmrm.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 9:49:05

TABLE 2.0.1: Change from baseline (MMRM) in TTR (Prealbumin (g/L)) - ITT (as randomized)

Table page 13 of 74.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Sex group					
Week 25					
Male					
Actual value at week 25					
n	98	15			
Mean (SD)	0.050 (0.030)	0.050 (0.027)			
Change from baseline at week 25					
n	98	15			
Mean (SD)	-0.186 (0.074)	-0.153 (0.056)			
LS mean change (SE):	-0.186 (0.007)	-0.153 (0.019)	-0.033 (-0.072 ; 0.006)	-0.45 (-1.01, 0.10)	0.3445
p-value			0.0998		
Female					
Actual value at week 25					
n	43	8			
Mean (SD)	0.038 (0.036)	0.056 (0.071)			
Change from baseline at week 25					
n	43	8			
Mean (SD)	-0.172 (0.076)	-0.176 (0.120)			
LS mean change (SE):	-0.172 (0.011)	-0.176 (0.026)	0.005 (-0.050 ; 0.059)	0.06 (-0.71, 0.84)	-
p-value			0.8657		

Notes:

Analysis was performed on the ITT (as randomized) population

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values based on a MMRM analysis with %-change from baseline as the dependent variable. For overall analysis independent variables are treatment group, time, treatment group by time interaction and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. For subgroup analysis independent variables are treatment group, subgroup, time, treatment group by time interaction, treatment group by subgroup interaction, and time by treatment group by subgroup interaction.

[2] p-value for subgroup by treatment interaction based on MMRM

Abbreviations: N: Number of patients at this time point (observed cases); SD: Standard deviation; SE: Standard error; CI: Confidence interval.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.10.03 TTR mmrm.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 9:49:05

TABLE 2.0.1: Change from baseline (MMRM) in TTR (Prealbumin (g/L)) - ITT (as randomized)

Table page 14 of 74.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Sex group					
Week 35					
Male					
Actual value at week 35					
n	97	14			
Mean (SD)	0.044 (0.028)	0.063 (0.054)			
Change from baseline at week 35					
n	97	14			
Mean (SD)	-0.193 (0.073)	-0.135 (0.073)			
LS mean change (SE):	-0.193 (0.007)	-0.135 (0.019)	-0.059 (-0.099 ; -0.018)	-0.81 (-1.38, -0.23)	0.0362
p-value			0.0046		
Female					
Actual value at week 35					
n	42	8			
Mean (SD)	0.029 (0.018)	0.059 (0.072)			
Change from baseline at week 35					
n	42	8			
Mean (SD)	-0.178 (0.075)	-0.174 (0.108)			
LS mean change (SE):	-0.178 (0.011)	-0.174 (0.026)	-0.004 (-0.059 ; 0.050)	-0.06 (-0.83, 0.72)	-
p-value			0.8799		

Notes:

Analysis was performed on the ITT (as randomized) population

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values based on a MMRM analysis with %-change from baseline as the dependent variable. For overall analysis independent variables are treatment group, time, treatment group by time interaction and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. For subgroup analysis independent variables are treatment group, subgroup, time, treatment group by time interaction, treatment group by subgroup interaction, and time by treatment group by subgroup interaction.

[2] p-value for subgroup by treatment interaction based on MMRM

Abbreviations: N: Number of patients at this time point (observed cases); SD: Standard deviation; SE: Standard error; CI: Confidence interval.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.10.03 TTR mmrm.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 9:49:05

TABLE 2.0.1: Change from baseline (MMRM) in TTR (Prealbumin (g/L)) - ITT (as randomized)

Table page 15 of 74.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Race group					
Baseline					
white					
Actual value at baseline					
n	112	19			
Mean (SD)	0.222 (0.074)	0.223 (0.071)			
other					
Actual value at baseline					
n	30	4			
Mean (SD)	0.239 (0.076)	0.179 (0.057)			

Notes:

Analysis was performed on the ITT (as randomized) population

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values based on a MMRM analysis with %-change from baseline as the dependent variable. For overall analysis independent variables are treatment group, time, treatment group by time interaction and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. For subgroup analysis independent variables are treatment group, subgroup, time, treatment group by time interaction, treatment group by subgroup interaction, and time by treatment group by subgroup interaction.

[2] p-value for subgroup by treatment interaction based on MMRM

Abbreviations: N: Number of patients at this time point (observed cases); SD: Standard deviation; SE: Standard error; CI: Confidence interval.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.10.03 TTR mrm.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 9:49:05

TABLE 2.0.1: Change from baseline (MMRM) in TTR (Prealbumin (g/L)) - ITT (as randomized)

Table page 16 of 74.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Race group					
Week 5					
white					
Actual value at week 5					
n	105	19			
Mean (SD)	0.111 (0.047)	0.097 (0.046)			
Change from baseline at week 5					
n	105	19			
Mean (SD)	-0.109 (0.061)	-0.126 (0.082)			
LS mean change (SE):	-0.109 (0.007)	-0.126 (0.016)	0.017 (-0.018 ; 0.052)	0.24 (-0.26, 0.73)	0.0487
p-value			0.3392		
other					
Actual value at week 5					
n	29	4			
Mean (SD)	0.087 (0.040)	0.079 (0.037)			
Change from baseline at week 5					
n	29	4			
Mean (SD)	-0.150 (0.070)	-0.100 (0.044)			
LS mean change (SE):	-0.150 (0.013)	-0.100 (0.036)	-0.050 (-0.124 ; 0.024)	-0.69 (-1.79, 0.42)	-
p-value			0.1872		

Notes:

Analysis was performed on the ITT (as randomized) population

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values based on a MMRM analysis with %-change from baseline as the dependent variable. For overall analysis independent variables are treatment group, time, treatment group by time interaction and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. For subgroup analysis independent variables are treatment group, subgroup, time, treatment group by time interaction, treatment group by subgroup interaction, and time by treatment group by subgroup interaction.

[2] p-value for subgroup by treatment interaction based on MMRM

Abbreviations: N: Number of patients at this time point (observed cases); SD: Standard deviation; SE: Standard error; CI: Confidence interval.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.10.03 TTR mrm.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 9:49:05

TABLE 2.0.1: Change from baseline (MMRM) in TTR (Prealbumin (g/L)) - ITT (as randomized)

Table page 17 of 74.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Race group					
Week 9					
white					
Actual value at week 9					
n	108	19			
Mean (SD)	0.076 (0.036)	0.059 (0.035)			
Change from baseline at week 9					
n	108	19			
Mean (SD)	-0.146 (0.068)	-0.164 (0.077)			
LS mean change (SE):	-0.146 (0.007)	-0.164 (0.016)	0.018 (-0.016 ; 0.053)	0.26 (-0.24, 0.75)	0.2813
p-value			0.2971		
other					
Actual value at week 9					
n	29	4			
Mean (SD)	0.066 (0.039)	0.040 (0.019)			
Change from baseline at week 9					
n	29	4			
Mean (SD)	-0.172 (0.073)	-0.139 (0.050)			
LS mean change (SE):	-0.172 (0.013)	-0.139 (0.036)	-0.033 (-0.107 ; 0.042)	-0.45 (-1.55, 0.64)	-
p-value			0.3859		

Notes:

Analysis was performed on the ITT (as randomized) population

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values based on a MMRM analysis with %-change from baseline as the dependent variable. For overall analysis independent variables are treatment group, time, treatment group by time interaction and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. For subgroup analysis independent variables are treatment group, subgroup, time, treatment group by time interaction, treatment group by subgroup interaction, and time by treatment group by subgroup interaction.

[2] p-value for subgroup by treatment interaction based on MMRM

Abbreviations: N: Number of patients at this time point (observed cases); SD: Standard deviation; SE: Standard error; CI: Confidence interval.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.10.03 TTR mmrm.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 9:49:05

TABLE 2.0.1: Change from baseline (MMRM) in TTR (Prealbumin (g/L)) - ITT (as randomized)

Table page 18 of 74.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Race group					
Week 13					
white					
Actual value at week 13					
n	109	18			
Mean (SD)	0.061 (0.030)	0.048 (0.031)			
Change from baseline at week 13					
n	109	18			
Mean (SD)	-0.160 (0.070)	-0.178 (0.073)			
LS mean change (SE):	-0.160 (0.007)	-0.178 (0.017)	0.018 (-0.018 ; 0.053)	0.25 (-0.25, 0.76)	0.2108
p-value			0.3200		
other					
Actual value at week 13					
n	28	4			
Mean (SD)	0.050 (0.030)	0.029 (0.016)			
Change from baseline at week 13					
n	28	4			
Mean (SD)	-0.190 (0.076)	-0.150 (0.056)			
LS mean change (SE):	-0.190 (0.013)	-0.150 (0.036)	-0.040 (-0.114 ; 0.035)	-0.54 (-1.64, 0.56)	-
p-value			0.2979		

Notes:

Analysis was performed on the ITT (as randomized) population

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values based on a MMRM analysis with %-change from baseline as the dependent variable. For overall analysis independent variables are treatment group, time, treatment group by time interaction and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. For subgroup analysis independent variables are treatment group, subgroup, time, treatment group by time interaction, treatment group by subgroup interaction, and time by treatment group by subgroup interaction.

[2] p-value for subgroup by treatment interaction based on MMRM

Abbreviations: N: Number of patients at this time point (observed cases); SD: Standard deviation; SE: Standard error; CI: Confidence interval.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.10.03 TTR mmrm.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 9:49:05

TABLE 2.0.1: Change from baseline (MMRM) in TTR (Prealbumin (g/L)) - ITT (as randomized)

Table page 19 of 74.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Race group					
Week 25					
white					
Actual value at week 25					
n	109	18			
Mean (SD)	0.050 (0.034)	0.053 (0.048)			
Change from baseline at week 25					
n	109	18			
Mean (SD)	-0.174 (0.071)	-0.165 (0.088)			
LS mean change (SE):	-0.174 (0.007)	-0.165 (0.017)	-0.009 (-0.045 ; 0.026)	-0.13 (-0.63, 0.38)	0.0988
p-value			0.6177		
other					
Actual value at week 25					
n	30	4			
Mean (SD)	0.034 (0.020)	0.035 (0.029)			
Change from baseline at week 25					
n	30	4			
Mean (SD)	-0.205 (0.077)	-0.144 (0.067)			
LS mean change (SE):	-0.205 (0.013)	-0.144 (0.036)	-0.061 (-0.135 ; 0.013)	-0.84 (-1.95, 0.27)	-
p-value			0.1063		

Notes:

Analysis was performed on the ITT (as randomized) population

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values based on a MMRM analysis with %-change from baseline as the dependent variable. For overall analysis independent variables are treatment group, time, treatment group by time interaction and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. For subgroup analysis independent variables are treatment group, subgroup, time, treatment group by time interaction, treatment group by subgroup interaction, and time by treatment group by subgroup interaction.

[2] p-value for subgroup by treatment interaction based on MMRM

Abbreviations: N: Number of patients at this time point (observed cases); SD: Standard deviation; SE: Standard error; CI: Confidence interval.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.10.03 TTR mmrm.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 9:49:05

TABLE 2.0.1: Change from baseline (MMRM) in TTR (Prealbumin (g/L)) - ITT (as randomized)

Table page 20 of 74.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Race group					
Week 35					
white					
Actual value at week 35					
n	107	17			
Mean (SD)	0.041 (0.027)	0.057 (0.054)			
Change from baseline at week 35					
n	107	17			
Mean (SD)	-0.182 (0.071)	-0.158 (0.089)			
LS mean change (SE):	-0.182 (0.007)	-0.158 (0.017)	-0.024 (-0.061 ; 0.012)	-0.34 (-0.86, 0.18)	0.0589
p-value			0.1943		
other					
Actual value at week 35					
n	30	4			
Mean (SD)	0.033 (0.026)	0.048 (0.047)			
Change from baseline at week 35					
n	30	4			
Mean (SD)	-0.206 (0.077)	-0.131 (0.083)			
LS mean change (SE):	-0.206 (0.013)	-0.131 (0.036)	-0.075 (-0.150 ; -0.001)	-1.04 (-2.15, 0.08)	-
p-value			0.0464		

Notes:

Analysis was performed on the ITT (as randomized) population

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values based on a MMRM analysis with %-change from baseline as the dependent variable. For overall analysis independent variables are treatment group, time, treatment group by time interaction and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. For subgroup analysis independent variables are treatment group, subgroup, time, treatment group by time interaction, treatment group by subgroup interaction, and time by treatment group by subgroup interaction.

[2] p-value for subgroup by treatment interaction based on MMRM

Abbreviations: N: Number of patients at this time point (observed cases); SD: Standard deviation; SE: Standard error; CI: Confidence interval.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.10.03 TTR mmrm.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 9:49:05

TABLE 2.0.1: Change from baseline (MMRM) in TTR (Prealbumin (g/L)) - ITT (as randomized)

Table page 21 of 74.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Region group					
Baseline					
North-America					
Actual value at baseline					
n	21	5			
Mean (SD)	0.191 (0.063)	0.157 (0.074)			
Europe					
Actual value at baseline					
n	54	10			
Mean (SD)	0.228 (0.070)	0.248 (0.065)			
Rest of World					
Actual value at baseline					
n	69	9			
Mean (SD)	0.236 (0.081)	0.217 (0.054)			

Notes:

Analysis was performed on the ITT (as randomized) population

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values based on a MMRM analysis with %-change from baseline as the dependent variable. For overall analysis independent variables are treatment group, time, treatment group by time interaction and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. For subgroup analysis independent variables are treatment group, subgroup, time, treatment group by time interaction, treatment group by subgroup interaction, and time by treatment group by subgroup interaction.

[2] p-value for subgroup by treatment interaction based on MMRM

Abbreviations: N: Number of patients at this time point (observed cases); SD: Standard deviation; SE: Standard error; CI: Confidence interval.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.10.03 TTR mmrm.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 9:49:06

TABLE 2.0.1: Change from baseline (MMRM) in TTR (Prealbumin (g/L)) - ITT (as randomized)

Table page 22 of 74.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Region group					
Week 5					
North-America					
Actual value at week 5					
n	19	5			
Mean (SD)	0.083 (0.055)	0.061 (0.030)			
Change from baseline at week 5					
n	19	5			
Mean (SD)	-0.110 (0.065)	-0.097 (0.083)			
LS mean change (SE):	-0.110 (0.016)	-0.097 (0.032)	-0.013 (-0.084 ; 0.057)	-0.18 (-1.23, 0.86)	0.3933
p-value			0.7076		
Europe					
Actual value at week 5					
n	52	10			
Mean (SD)	0.120 (0.039)	0.102 (0.037)			
Change from baseline at week 5					
n	52	10			
Mean (SD)	-0.107 (0.062)	-0.145 (0.067)			
LS mean change (SE):	-0.107 (0.010)	-0.145 (0.023)	0.039 (-0.010 ; 0.087)	0.54 (-0.16, 1.23)	-
p-value			0.1165		
Rest of World					
Actual value at week 5					
n	64	9			
Mean (SD)	0.102 (0.047)	0.107 (0.051)			
Change from baseline at week 5					
n	64	9			
Mean (SD)	-0.129 (0.066)	-0.110 (0.080)			
LS mean change (SE):	-0.129 (0.009)	-0.110 (0.024)	-0.019 (-0.069 ; 0.031)	-0.27 (-0.98, 0.45)	-
p-value			0.4513		

Notes:

Analysis was performed on the ITT (as randomized) population

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values based on a MMRM analysis with %-change from baseline as the dependent variable. For overall analysis independent variables are treatment group, time, treatment group by time interaction and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. For subgroup analysis independent variables are treatment group, subgroup, time, treatment group by time interaction, treatment group by subgroup interaction, and time by treatment group by subgroup interaction.

[2] p-value for subgroup by treatment interaction based on MMRM

Abbreviations: N: Number of patients at this time point (observed cases); SD: Standard deviation; SE: Standard error; CI: Confidence interval.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.10.03 TTR mmrm.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 9:49:06

TABLE 2.0.1: Change from baseline (MMRM) in TTR (Prealbumin (g/L)) - ITT (as randomized)

Table page 23 of 74.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Region group					
Week 9					
North-America					
Actual value at week 9					
n	20	5			
Mean (SD)	0.057 (0.040)	0.042 (0.030)			
Change from baseline at week 9					
n	20	5			
Mean (SD)	-0.136 (0.058)	-0.115 (0.087)			
LS mean change (SE):	-0.136 (0.016)	-0.115 (0.032)	-0.021 (-0.091 ; 0.049)	-0.28 (-1.32, 0.76)	0.2709
p-value			0.5612		
Europe					
Actual value at week 9					
n	52	10			
Mean (SD)	0.082 (0.029)	0.063 (0.041)			
Change from baseline at week 9					
n	52	10			
Mean (SD)	-0.145 (0.061)	-0.185 (0.064)			
LS mean change (SE):	-0.145 (0.010)	-0.185 (0.023)	0.040 (-0.008 ; 0.088)	0.55 (-0.15, 1.25)	-
p-value			0.1055		
Rest of World					
Actual value at week 9					
n	67	9			
Mean (SD)	0.073 (0.041)	0.057 (0.027)			
Change from baseline at week 9					
n	67	9			
Mean (SD)	-0.162 (0.077)	-0.160 (0.066)			
LS mean change (SE):	-0.162 (0.009)	-0.160 (0.024)	-0.002 (-0.052 ; 0.047)	-0.03 (-0.74, 0.67)	-
p-value			0.9255		

Notes:

Analysis was performed on the ITT (as randomized) population

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values based on a MMRM analysis with %-change from baseline as the dependent variable. For overall analysis independent variables are treatment group, time, treatment group by time interaction and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. For subgroup analysis independent variables are treatment group, subgroup, time, treatment group by time interaction, treatment group by subgroup interaction, and time by treatment group by subgroup interaction.

[2] p-value for subgroup by treatment interaction based on MMRM

Abbreviations: N: Number of patients at this time point (observed cases); SD: Standard deviation; SE: Standard error; CI: Confidence interval.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.10.03 TTR mmrm.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 9:49:06

TABLE 2.0.1: Change from baseline (MMRM) in TTR (Prealbumin (g/L)) - ITT (as randomized)

Table page 24 of 74.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Region group					
Week 13					
North-America					
Actual value at week 13					
n	20	5			
Mean (SD)	0.045 (0.032)	0.033 (0.020)			
Change from baseline at week 13					
n	20	5			
Mean (SD)	-0.146 (0.059)	-0.124 (0.082)			
LS mean change (SE):	-0.146 (0.016)	-0.124 (0.032)	-0.022 (-0.092 ; 0.048)	-0.30 (-1.34, 0.74)	0.1851
p-value			0.5350		
Europe					
Actual value at week 13					
n	54	10			
Mean (SD)	0.067 (0.028)	0.052 (0.032)			
Change from baseline at week 13					
n	54	10			
Mean (SD)	-0.161 (0.065)	-0.196 (0.059)			
LS mean change (SE):	-0.161 (0.010)	-0.196 (0.023)	0.035 (-0.013 ; 0.083)	0.48 (-0.21, 1.18)	-
p-value			0.1542		
Rest of World					
Actual value at week 13					
n	65	8			
Mean (SD)	0.056 (0.030)	0.047 (0.031)			
Change from baseline at week 13					
n	65	8			
Mean (SD)	-0.179 (0.081)	-0.177 (0.063)			
LS mean change (SE):	-0.179 (0.009)	-0.177 (0.025)	-0.002 (-0.055 ; 0.050)	-0.03 (-0.78, 0.72)	-
p-value			0.9313		

Notes:

Analysis was performed on the ITT (as randomized) population

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values based on a MMRM analysis with %-change from baseline as the dependent variable. For overall analysis independent variables are treatment group, time, treatment group by time interaction and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. For subgroup analysis independent variables are treatment group, subgroup, time, treatment group by time interaction, treatment group by subgroup interaction, and time by treatment group by subgroup interaction.

[2] p-value for subgroup by treatment interaction based on MMRM

Abbreviations: N: Number of patients at this time point (observed cases); SD: Standard deviation; SE: Standard error; CI: Confidence interval.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.10.03 TTR mmrm.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 9:49:06

TABLE 2.0.1: Change from baseline (MMRM) in TTR (Prealbumin (g/L)) - ITT (as randomized)

Table page 25 of 74.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Region group					
Week 25					
North-America					
Actual value at week 25					
n	21	5			
Mean (SD)	0.037 (0.028)	0.038 (0.019)			
Change from baseline at week 25					
n	21	5			
Mean (SD)	-0.154 (0.059)	-0.119 (0.061)			
LS mean change (SE):	-0.154 (0.016)	-0.119 (0.032)	-0.035 (-0.105 ; 0.035)	-0.47 (-1.51, 0.56)	0.0574
p-value			0.3269		
Europe					
Actual value at week 25					
n	53	9			
Mean (SD)	0.054 (0.035)	0.051 (0.030)			
Change from baseline at week 25					
n	53	9			
Mean (SD)	-0.176 (0.068)	-0.190 (0.061)			
LS mean change (SE):	-0.176 (0.010)	-0.190 (0.024)	0.014 (-0.037 ; 0.065)	0.19 (-0.53, 0.92)	-
p-value			0.5869		
Rest of World					
Actual value at week 25					
n	67	9			
Mean (SD)	0.043 (0.030)	0.061 (0.066)			
Change from baseline at week 25					
n	67	9			
Mean (SD)	-0.195 (0.082)	-0.156 (0.104)			
LS mean change (SE):	-0.195 (0.009)	-0.156 (0.024)	-0.039 (-0.089 ; 0.011)	-0.54 (-1.25, 0.17)	-
p-value			0.1243		

Notes:

Analysis was performed on the ITT (as randomized) population

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values based on a MMRM analysis with %-change from baseline as the dependent variable. For overall analysis independent variables are treatment group, time, treatment group by time interaction and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. For subgroup analysis independent variables are treatment group, subgroup, time, treatment group by time interaction, treatment group by subgroup interaction, and time by treatment group by subgroup interaction.

[2] p-value for subgroup by treatment interaction based on MMRM

Abbreviations: N: Number of patients at this time point (observed cases); SD: Standard deviation; SE: Standard error; CI: Confidence interval.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.10.03 TTR mmrm.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 9:49:06

TABLE 2.0.1: Change from baseline (MMRM) in TTR (Prealbumin (g/L)) - ITT (as randomized)

Table page 26 of 74.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Region group					
Week 35					
North-America					
Actual value at week 35					
n	20	5			
Mean (SD)	0.035 (0.029)	0.037 (0.033)			
Change from baseline at week 35					
n	20	5			
Mean (SD)	-0.154 (0.060)	-0.120 (0.089)			
LS mean change (SE):	-0.154 (0.016)	-0.120 (0.032)	-0.034 (-0.104 ; 0.036)	-0.46 (-1.50, 0.58)	0.0225
p-value			0.3418		
Europe					
Actual value at week 35					
n	52	8			
Mean (SD)	0.041 (0.022)	0.076 (0.070)			
Change from baseline at week 35					
n	52	8			
Mean (SD)	-0.188 (0.066)	-0.160 (0.068)			
LS mean change (SE):	-0.188 (0.010)	-0.160 (0.025)	-0.028 (-0.081 ; 0.026)	-0.38 (-1.14, 0.38)	-
p-value			0.3095		
Rest of World					
Actual value at week 35					
n	67	9			
Mean (SD)	0.039 (0.029)	0.063 (0.063)			
Change from baseline at week 35					
n	67	9			
Mean (SD)	-0.199 (0.081)	-0.155 (0.105)			
LS mean change (SE):	-0.199 (0.009)	-0.155 (0.024)	-0.045 (-0.095 ; 0.005)	-0.62 (-1.34, 0.09)	-
p-value			0.0773		

Notes:

Analysis was performed on the ITT (as randomized) population

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values based on a MMRM analysis with %-change from baseline as the dependent variable. For overall analysis independent variables are treatment group, time, treatment group by time interaction and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. For subgroup analysis independent variables are treatment group, subgroup, time, treatment group by time interaction, treatment group by subgroup interaction, and time by treatment group by subgroup interaction.

[2] p-value for subgroup by treatment interaction based on MMRM

Abbreviations: N: Number of patients at this time point (observed cases); SD: Standard deviation; SE: Standard error; CI: Confidence interval.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.10.03 TTR mmrm.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 9:49:06

TABLE 2.0.1: Change from baseline (MMRM) in TTR (Prealbumin (g/L)) - ITT (as randomized)

Table page 27 of 74.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Weight group					
Baseline					
< 65 kg					
Actual value at baseline					
n	52	4			
Mean (SD)	0.215 (0.077)	0.257 (0.070)			
>= 65 kg					
Actual value at baseline					
n	89	19			
Mean (SD)	0.230 (0.073)	0.207 (0.069)			

Notes:

Analysis was performed on the ITT (as randomized) population

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values based on a MMRM analysis with %-change from baseline as the dependent variable. For overall analysis independent variables are treatment group, time, treatment group by time interaction and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. For subgroup analysis independent variables are treatment group, subgroup, time, treatment group by time interaction, treatment group by subgroup interaction, and time by treatment group by subgroup interaction.

[2] p-value for subgroup by treatment interaction based on MMRM

Abbreviations: N: Number of patients at this time point (observed cases); SD: Standard deviation; SE: Standard error; CI: Confidence interval.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.10.03 TTR mrm.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 9:49:07

TABLE 2.0.1: Change from baseline (MMRM) in TTR (Prealbumin (g/L)) - ITT (as randomized)

Table page 28 of 74.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Weight group					
Week 5					
< 65 kg					
Actual value at week 5					
n	49	4			
Mean (SD)	0.103 (0.039)	0.095 (0.043)			
Change from baseline at week 5					
n	49	4			
Mean (SD)	-0.114 (0.066)	-0.162 (0.061)			
LS mean change (SE):	-0.114 (0.010)	-0.162 (0.036)	0.049 (-0.025 ; 0.122)	0.67 (-0.39, 1.72)	0.6040
p-value			0.1933		
>= 65 kg					
Actual value at week 5					
n	84	19			
Mean (SD)	0.107 (0.051)	0.094 (0.046)			
Change from baseline at week 5					
n	84	19			
Mean (SD)	-0.120 (0.065)	-0.113 (0.078)			
LS mean change (SE):	-0.120 (0.008)	-0.113 (0.016)	-0.007 (-0.043 ; 0.029)	-0.09 (-0.60, 0.41)	-
p-value			0.7068		

Notes:

Analysis was performed on the ITT (as randomized) population

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values based on a MMRM analysis with %-change from baseline as the dependent variable. For overall analysis independent variables are treatment group, time, treatment group by time interaction and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. For subgroup analysis independent variables are treatment group, subgroup, time, treatment group by time interaction, treatment group by subgroup interaction, and time by treatment group by subgroup interaction.

[2] p-value for subgroup by treatment interaction based on MMRM

Abbreviations: N: Number of patients at this time point (observed cases); SD: Standard deviation; SE: Standard error; CI: Confidence interval.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.10.03 TTR mmrm.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 9:49:07

TABLE 2.0.1: Change from baseline (MMRM) in TTR (Prealbumin (g/L)) - ITT (as randomized)

Table page 29 of 74.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Weight group					
Week 9					
< 65 kg					
Actual value at week 9					
n	51	4			
Mean (SD)	0.073 (0.034)	0.064 (0.063)			
Change from baseline at week 9					
n	51	4			
Mean (SD)	-0.143 (0.072)	-0.193 (0.063)			
LS mean change (SE):	-0.143 (0.010)	-0.193 (0.036)	0.050 (-0.024 ; 0.123)	0.68 (-0.37, 1.73)	0.5056
p-value			0.1843		
>= 65 kg					
Actual value at week 9					
n	85	19			
Mean (SD)	0.073 (0.038)	0.053 (0.026)			
Change from baseline at week 9					
n	85	19			
Mean (SD)	-0.156 (0.068)	-0.154 (0.075)			
LS mean change (SE):	-0.156 (0.008)	-0.154 (0.016)	-0.002 (-0.038 ; 0.034)	-0.03 (-0.53, 0.48)	-
p-value			0.9144		

Notes:

Analysis was performed on the ITT (as randomized) population

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values based on a MMRM analysis with %-change from baseline as the dependent variable. For overall analysis independent variables are treatment group, time, treatment group by time interaction and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. For subgroup analysis independent variables are treatment group, subgroup, time, treatment group by time interaction, treatment group by subgroup interaction, and time by treatment group by subgroup interaction.

[2] p-value for subgroup by treatment interaction based on MMRM

Abbreviations: N: Number of patients at this time point (observed cases); SD: Standard deviation; SE: Standard error; CI: Confidence interval.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.10.03 TTR mmrm.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 9:49:07

TABLE 2.0.1: Change from baseline (MMRM) in TTR (Prealbumin (g/L)) - ITT (as randomized)

Table page 30 of 74.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Weight group					
Week 13					
< 65 kg					
Actual value at week 13					
n	51	4			
Mean (SD)	0.057 (0.027)	0.043 (0.034)			
Change from baseline at week 13					
n	51	4			
Mean (SD)	-0.158 (0.074)	-0.214 (0.060)			
LS mean change (SE):	-0.158 (0.010)	-0.214 (0.036)	0.056 (-0.017 ; 0.129)	0.77 (-0.29, 1.82)	0.4409
p-value			0.1353		
>= 65 kg					
Actual value at week 13					
n	85	18			
Mean (SD)	0.059 (0.032)	0.046 (0.030)			
Change from baseline at week 13					
n	85	18			
Mean (SD)	-0.170 (0.070)	-0.164 (0.070)			
LS mean change (SE):	-0.170 (0.008)	-0.164 (0.017)	-0.007 (-0.043 ; 0.030)	-0.09 (-0.61, 0.42)	-
p-value			0.7191		

Notes:

Analysis was performed on the ITT (as randomized) population

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values based on a MMRM analysis with %-change from baseline as the dependent variable. For overall analysis independent variables are treatment group, time, treatment group by time interaction and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. For subgroup analysis independent variables are treatment group, subgroup, time, treatment group by time interaction, treatment group by subgroup interaction, and time by treatment group by subgroup interaction.

[2] p-value for subgroup by treatment interaction based on MMRM

Abbreviations: N: Number of patients at this time point (observed cases); SD: Standard deviation; SE: Standard error; CI: Confidence interval.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.10.03 TTR mmrm.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 9:49:07

TABLE 2.0.1: Change from baseline (MMRM) in TTR (Prealbumin (g/L)) - ITT (as randomized)

Table page 31 of 74.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Weight group					
Week 25					
< 65 kg					
Actual value at week 25					
n	50	4			
Mean (SD)	0.042 (0.022)	0.052 (0.035)			
Change from baseline at week 25					
n	50	4			
Mean (SD)	-0.175 (0.076)	-0.205 (0.049)			
LS mean change (SE):	-0.175 (0.010)	-0.205 (0.036)	0.030 (-0.043 ; 0.103)	0.41 (-0.63, 1.46)	0.2553
p-value			0.4219		
>= 65 kg					
Actual value at week 25					
n	88	18			
Mean (SD)	0.048 (0.036)	0.053 (0.050)			
Change from baseline at week 25					
n	88	18			
Mean (SD)	-0.183 (0.072)	-0.148 (0.086)			
LS mean change (SE):	-0.183 (0.008)	-0.148 (0.017)	-0.034 (-0.071 ; 0.002)	-0.47 (-0.99, 0.04)	-
p-value			0.0649		

Notes:

Analysis was performed on the ITT (as randomized) population

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values based on a MMRM analysis with %-change from baseline as the dependent variable. For overall analysis independent variables are treatment group, time, treatment group by time interaction and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. For subgroup analysis independent variables are treatment group, subgroup, time, treatment group by time interaction, treatment group by subgroup interaction, and time by treatment group by subgroup interaction.

[2] p-value for subgroup by treatment interaction based on MMRM

Abbreviations: N: Number of patients at this time point (observed cases); SD: Standard deviation; SE: Standard error; CI: Confidence interval.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.10.03 TTR mmrm.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 9:49:07

TABLE 2.0.1: Change from baseline (MMRM) in TTR (Prealbumin (g/L)) - ITT (as randomized)

Table page 32 of 74.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Weight group					
Week 35					
< 65 kg					
Actual value at week 35					
n	50	3			
Mean (SD)	0.037 (0.025)	0.070 (0.073)			
Change from baseline at week 35					
n	50	3			
Mean (SD)	-0.180 (0.078)	-0.180 (0.038)			
LS mean change (SE):	-0.180 (0.010)	-0.180 (0.041)	0.000 (-0.084 ; 0.084)	0.00 (-1.19, 1.19)	0.0857
p-value			0.9989		
>= 65 kg					
Actual value at week 35					
n	86	18			
Mean (SD)	0.040 (0.028)	0.059 (0.060)			
Change from baseline at week 35					
n	86	18			
Mean (SD)	-0.191 (0.070)	-0.143 (0.094)			
LS mean change (SE):	-0.191 (0.008)	-0.143 (0.017)	-0.048 (-0.084 ; -0.011)	-0.66 (-1.18, -0.14)	-
p-value			0.0105		

Notes:

Analysis was performed on the ITT (as randomized) population

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values based on a MMRM analysis with %-change from baseline as the dependent variable. For overall analysis independent variables are treatment group, time, treatment group by time interaction and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. For subgroup analysis independent variables are treatment group, subgroup, time, treatment group by time interaction, treatment group by subgroup interaction, and time by treatment group by subgroup interaction.

[2] p-value for subgroup by treatment interaction based on MMRM

Abbreviations: N: Number of patients at this time point (observed cases); SD: Standard deviation; SE: Standard error; CI: Confidence interval.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.10.03 TTR mmrm.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 9:49:07

TABLE 2.0.1: Change from baseline (MMRM) in TTR (Prealbumin (g/L)) - ITT (as randomized)

Table page 33 of 74.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
NIS at baseline group					
Baseline					
< 50					
Actual value at baseline					
n	87	17			
Mean (SD)	0.228 (0.071)	0.225 (0.078)			
>=50					
Actual value at baseline					
n	57	7			
Mean (SD)	0.225 (0.082)	0.200 (0.042)			

Notes:

Analysis was performed on the ITT (as randomized) population

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values based on a MMRM analysis with %-change from baseline as the dependent variable. For overall analysis independent variables are treatment group, time, treatment group by time interaction and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. For subgroup analysis independent variables are treatment group, subgroup, time, treatment group by time interaction, treatment group by subgroup interaction, and time by treatment group by subgroup interaction.

[2] p-value for subgroup by treatment interaction based on MMRM

Abbreviations: N: Number of patients at this time point (observed cases); SD: Standard deviation; SE: Standard error; CI: Confidence interval.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.10.03 TTR mrm.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 9:49:07

TABLE 2.0.1: Change from baseline (MMRM) in TTR (Prealbumin (g/L)) - ITT (as randomized)

Table page 34 of 74.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
NIS at baseline group					
Week 5					
< 50					
Actual value at week 5					
n	81	17			
Mean (SD)	0.110 (0.049)	0.086 (0.038)			
Change from baseline at week 5					
n	81	17			
Mean (SD)	-0.116 (0.066)	-0.139 (0.073)			
LS mean change (SE):	-0.116 (0.008)	-0.139 (0.018)	0.023 (-0.015 ; 0.061)	0.32 (-0.21, 0.85)	0.3384
p-value			0.2294		
>=50					
Actual value at week 5					
n	54	7			
Mean (SD)	0.100 (0.043)	0.118 (0.052)			
Change from baseline at week 5					
n	54	7			
Mean (SD)	-0.122 (0.063)	-0.082 (0.070)			
LS mean change (SE):	-0.122 (0.010)	-0.082 (0.027)	-0.040 (-0.097 ; 0.017)	-0.54 (-1.35, 0.27)	-
p-value			0.1703		

Notes:

Analysis was performed on the ITT (as randomized) population

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values based on a MMRM analysis with %-change from baseline as the dependent variable. For overall analysis independent variables are treatment group, time, treatment group by time interaction and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. For subgroup analysis independent variables are treatment group, subgroup, time, treatment group by time interaction, treatment group by subgroup interaction, and time by treatment group by subgroup interaction.

[2] p-value for subgroup by treatment interaction based on MMRM

Abbreviations: N: Number of patients at this time point (observed cases); SD: Standard deviation; SE: Standard error; CI: Confidence interval.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.10.03 TTR mmrm.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 9:49:08

TABLE 2.0.1: Change from baseline (MMRM) in TTR (Prealbumin (g/L)) - ITT (as randomized)

Table page 35 of 74.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
NIS at baseline group					
Week 9					
< 50					
Actual value at week 9					
n	83	17			
Mean (SD)	0.079 (0.040)	0.056 (0.037)			
Change from baseline at week 9					
n	83	17			
Mean (SD)	-0.148 (0.063)	-0.169 (0.077)			
LS mean change (SE):	-0.148 (0.008)	-0.169 (0.018)	0.020 (-0.017 ; 0.058)	0.28 (-0.25, 0.81)	0.6772
p-value			0.2891		
>=50					
Actual value at week 9					
n	56	7			
Mean (SD)	0.066 (0.032)	0.058 (0.024)			
Change from baseline at week 9					
n	56	7			
Mean (SD)	-0.157 (0.078)	-0.142 (0.055)			
LS mean change (SE):	-0.157 (0.010)	-0.142 (0.027)	-0.015 (-0.072 ; 0.042)	-0.21 (-1.01, 0.59)	-
p-value			0.6000		

Notes:

Analysis was performed on the ITT (as randomized) population

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values based on a MMRM analysis with %-change from baseline as the dependent variable. For overall analysis independent variables are treatment group, time, treatment group by time interaction and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. For subgroup analysis independent variables are treatment group, subgroup, time, treatment group by time interaction, treatment group by subgroup interaction, and time by treatment group by subgroup interaction.

[2] p-value for subgroup by treatment interaction based on MMRM

Abbreviations: N: Number of patients at this time point (observed cases); SD: Standard deviation; SE: Standard error; CI: Confidence interval.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.10.03 TTR mmrm.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 9:49:08

TABLE 2.0.1: Change from baseline (MMRM) in TTR (Prealbumin (g/L)) - ITT (as randomized)

Table page 36 of 74.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
NIS at baseline group					
Week 13					
< 50					
Actual value at week 13					
n	86	17			
Mean (SD)	0.063 (0.032)	0.049 (0.033)			
Change from baseline at week 13					
n	86	17			
Mean (SD)	-0.166 (0.067)	-0.175 (0.076)			
LS mean change (SE):	-0.166 (0.008)	-0.175 (0.018)	0.010 (-0.028 ; 0.047)	0.13 (-0.40, 0.66)	0.9564
p-value			0.6196		
>=50					
Actual value at week 13					
n	53	6			
Mean (SD)	0.052 (0.027)	0.036 (0.012)			
Change from baseline at week 13					
n	53	6			
Mean (SD)	-0.170 (0.082)	-0.170 (0.048)			
LS mean change (SE):	-0.170 (0.010)	-0.170 (0.030)	-0.000 (-0.062 ; 0.061)	-0.01 (-0.87, 0.86)	-
p-value			0.9889		

Notes:

Analysis was performed on the ITT (as randomized) population

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values based on a MMRM analysis with %-change from baseline as the dependent variable. For overall analysis independent variables are treatment group, time, treatment group by time interaction and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. For subgroup analysis independent variables are treatment group, subgroup, time, treatment group by time interaction, treatment group by subgroup interaction, and time by treatment group by subgroup interaction.

[2] p-value for subgroup by treatment interaction based on MMRM

Abbreviations: N: Number of patients at this time point (observed cases); SD: Standard deviation; SE: Standard error; CI: Confidence interval.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.10.03 TTR mmrm.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 9:49:08

TABLE 2.0.1: Change from baseline (MMRM) in TTR (Prealbumin (g/L)) - ITT (as randomized)

Table page 37 of 74.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
NIS at baseline group					
Week 25					
< 50					
Actual value at week 25					
n	86	16			
Mean (SD)	0.049 (0.034)	0.054 (0.053)			
Change from baseline at week 25					
n	86	16			
Mean (SD)	-0.179 (0.071)	-0.165 (0.090)			
LS mean change (SE):	-0.179 (0.008)	-0.165 (0.018)	-0.014 (-0.053 ; 0.025)	-0.19 (-0.73, 0.35)	0.5711
p-value			0.4738		
>=50					
Actual value at week 25					
n	55	7			
Mean (SD)	0.042 (0.028)	0.048 (0.026)			
Change from baseline at week 25					
n	55	7			
Mean (SD)	-0.186 (0.081)	-0.152 (0.065)			
LS mean change (SE):	-0.186 (0.010)	-0.152 (0.027)	-0.033 (-0.090 ; 0.024)	-0.45 (-1.26, 0.35)	-
p-value			0.2522		

Notes:

Analysis was performed on the ITT (as randomized) population

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values based on a MMRM analysis with %-change from baseline as the dependent variable. For overall analysis independent variables are treatment group, time, treatment group by time interaction and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. For subgroup analysis independent variables are treatment group, subgroup, time, treatment group by time interaction, treatment group by subgroup interaction, and time by treatment group by subgroup interaction.

[2] p-value for subgroup by treatment interaction based on MMRM

Abbreviations: N: Number of patients at this time point (observed cases); SD: Standard deviation; SE: Standard error; CI: Confidence interval.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.10.03 TTR mmrm.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 9:49:08

TABLE 2.0.1: Change from baseline (MMRM) in TTR (Prealbumin (g/L)) - ITT (as randomized)

Table page 38 of 74.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
NIS at baseline group					
Week 35					
< 50					
Actual value at week 35					
n	84	15			
Mean (SD)	0.041 (0.027)	0.065 (0.067)			
Change from baseline at week 35					
n	84	15			
Mean (SD)	-0.187 (0.069)	-0.151 (0.094)			
LS mean change (SE):	-0.187 (0.008)	-0.151 (0.019)	-0.036 (-0.076 ; 0.004)	-0.50 (-1.06, 0.07)	0.1174
p-value			0.0750		
>=50					
Actual value at week 35					
n	55	7			
Mean (SD)	0.036 (0.025)	0.055 (0.041)			
Change from baseline at week 35					
n	55	7			
Mean (SD)	-0.191 (0.081)	-0.145 (0.077)			
LS mean change (SE):	-0.191 (0.010)	-0.145 (0.027)	-0.046 (-0.103 ; 0.011)	-0.63 (-1.45, 0.18)	-
p-value			0.1099		

Notes:

Analysis was performed on the ITT (as randomized) population

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values based on a MMRM analysis with %-change from baseline as the dependent variable. For overall analysis independent variables are treatment group, time, treatment group by time interaction and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. For subgroup analysis independent variables are treatment group, subgroup, time, treatment group by time interaction, treatment group by subgroup interaction, and time by treatment group by subgroup interaction.

[2] p-value for subgroup by treatment interaction based on MMRM

Abbreviations: N: Number of patients at this time point (observed cases); SD: Standard deviation; SE: Standard error; CI: Confidence interval.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.10.03 TTR mmrm.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 9:49:08

TABLE 2.0.1: Change from baseline (MMRM) in TTR (Prealbumin (g/L)) - ITT (as randomized)

Table page 39 of 74.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group					
Baseline					
yes					
Actual value at baseline					
n	100	15			
Mean (SD)	0.241 (0.072)	0.242 (0.060)			
no					
Actual value at baseline					
n	44	9			
Mean (SD)	0.193 (0.072)	0.176 (0.066)			

Notes:

Analysis was performed on the ITT (as randomized) population

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values based on a MMRM analysis with %-change from baseline as the dependent variable. For overall analysis independent variables are treatment group, time, treatment group by time interaction and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. For subgroup analysis independent variables are treatment group, subgroup, time, treatment group by time interaction, treatment group by subgroup interaction, and time by treatment group by subgroup interaction.

[2] p-value for subgroup by treatment interaction based on MMRM

Abbreviations: N: Number of patients at this time point (observed cases); SD: Standard deviation; SE: Standard error; CI: Confidence interval.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.10.03 TTR mmrm.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 9:49:08

TABLE 2.0.1: Change from baseline (MMRM) in TTR (Prealbumin (g/L)) - ITT (as randomized)

Table page 40 of 74.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group					
Week 5					
yes					
Actual value at week 5					
n	94	15			
Mean (SD)	0.111 (0.047)	0.104 (0.051)			
Change from baseline at week 5					
n	94	15			
Mean (SD)	-0.127 (0.062)	-0.138 (0.083)			
LS mean change (SE):	-0.127 (0.007)	-0.138 (0.018)	0.011 (-0.027 ; 0.049)	0.15 (-0.40, 0.70)	0.0543
p-value			0.5803		
no					
Actual value at week 5					
n	41	9			
Mean (SD)	0.095 (0.044)	0.080 (0.027)			
Change from baseline at week 5					
n	41	9			
Mean (SD)	-0.097 (0.066)	-0.096 (0.055)			
LS mean change (SE):	-0.097 (0.011)	-0.096 (0.023)	-0.001 (-0.051 ; 0.049)	-0.01 (-0.75, 0.73)	-
p-value			0.9684		

Notes:

Analysis was performed on the ITT (as randomized) population

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values based on a MMRM analysis with %-change from baseline as the dependent variable. For overall analysis independent variables are treatment group, time, treatment group by time interaction and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. For subgroup analysis independent variables are treatment group, subgroup, time, treatment group by time interaction, treatment group by subgroup interaction, and time by treatment group by subgroup interaction.

[2] p-value for subgroup by treatment interaction based on MMRM

Abbreviations: N: Number of patients at this time point (observed cases); SD: Standard deviation; SE: Standard error; CI: Confidence interval.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.10.03 TTR mrm.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 9:49:09

TABLE 2.0.1: Change from baseline (MMRM) in TTR (Prealbumin (g/L)) - ITT (as randomized)

Table page 41 of 74.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group					
Week 9					
yes					
Actual value at week 9					
n	95	15			
Mean (SD)	0.076 (0.037)	0.063 (0.039)			
Change from baseline at week 9					
n	95	15			
Mean (SD)	-0.165 (0.069)	-0.179 (0.074)			
LS mean change (SE):	-0.165 (0.007)	-0.179 (0.018)	0.015 (-0.023 ; 0.053)	0.21 (-0.34, 0.76)	0.0039
p-value			0.4464		
no					
Actual value at week 9					
n	44	9			
Mean (SD)	0.069 (0.038)	0.046 (0.018)			
Change from baseline at week 9					
n	44	9			
Mean (SD)	-0.124 (0.063)	-0.130 (0.058)			
LS mean change (SE):	-0.124 (0.010)	-0.130 (0.023)	0.006 (-0.044 ; 0.056)	0.08 (-0.65, 0.82)	-
p-value			0.8207		

Notes:

Analysis was performed on the ITT (as randomized) population

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values based on a MMRM analysis with %-change from baseline as the dependent variable. For overall analysis independent variables are treatment group, time, treatment group by time interaction and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. For subgroup analysis independent variables are treatment group, subgroup, time, treatment group by time interaction, treatment group by subgroup interaction, and time by treatment group by subgroup interaction.

[2] p-value for subgroup by treatment interaction based on MMRM

Abbreviations: N: Number of patients at this time point (observed cases); SD: Standard deviation; SE: Standard error; CI: Confidence interval.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.10.03 TTR mrm.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 9:49:09

TABLE 2.0.1: Change from baseline (MMRM) in TTR (Prealbumin (g/L)) - ITT (as randomized)

Table page 42 of 74.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group					
Week 13					
yes					
Actual value at week 13					
n	96	15			
Mean (SD)	0.061 (0.030)	0.051 (0.033)			
Change from baseline at week 13					
n	96	15			
Mean (SD)	-0.180 (0.073)	-0.191 (0.068)			
LS mean change (SE):	-0.180 (0.007)	-0.191 (0.018)	0.011 (-0.027 ; 0.049)	0.16 (-0.39, 0.71)	0.0049
p-value			0.5564		
no					
Actual value at week 13					
n	43	8			
Mean (SD)	0.053 (0.030)	0.036 (0.020)			
Change from baseline at week 13					
n	43	8			
Mean (SD)	-0.139 (0.066)	-0.141 (0.060)			
LS mean change (SE):	-0.139 (0.011)	-0.141 (0.025)	0.001 (-0.051 ; 0.054)	0.02 (-0.75, 0.79)	-
p-value			0.9581		

Notes:

Analysis was performed on the ITT (as randomized) population

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values based on a MMRM analysis with %-change from baseline as the dependent variable. For overall analysis independent variables are treatment group, time, treatment group by time interaction and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. For subgroup analysis independent variables are treatment group, subgroup, time, treatment group by time interaction, treatment group by subgroup interaction, and time by treatment group by subgroup interaction.

[2] p-value for subgroup by treatment interaction based on MMRM

Abbreviations: N: Number of patients at this time point (observed cases); SD: Standard deviation; SE: Standard error; CI: Confidence interval.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.10.03 TTR mrm.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 9:49:09

TABLE 2.0.1: Change from baseline (MMRM) in TTR (Prealbumin (g/L)) - ITT (as randomized)

Table page 43 of 74.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group					
Week 25					
yes					
Actual value at week 25					
n	98	14			
Mean (SD)	0.047 (0.029)	0.060 (0.054)			
Change from baseline at week 25					
n	98	14			
Mean (SD)	-0.197 (0.072)	-0.178 (0.086)			
LS mean change (SE):	-0.197 (0.007)	-0.178 (0.019)	-0.019 (-0.058 ; 0.020)	-0.27 (-0.83, 0.30)	0.0004
p-value			0.3491		
no					
Actual value at week 25					
n	43	9			
Mean (SD)	0.046 (0.038)	0.041 (0.025)			
Change from baseline at week 25					
n	43	9			
Mean (SD)	-0.148 (0.069)	-0.135 (0.072)			
LS mean change (SE):	-0.148 (0.011)	-0.135 (0.023)	-0.013 (-0.063 ; 0.038)	-0.18 (-0.91, 0.56)	-
p-value			0.6241		

Notes:

Analysis was performed on the ITT (as randomized) population

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values based on a MMRM analysis with %-change from baseline as the dependent variable. For overall analysis independent variables are treatment group, time, treatment group by time interaction and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. For subgroup analysis independent variables are treatment group, subgroup, time, treatment group by time interaction, treatment group by subgroup interaction, and time by treatment group by subgroup interaction.

[2] p-value for subgroup by treatment interaction based on MMRM

Abbreviations: N: Number of patients at this time point (observed cases); SD: Standard deviation; SE: Standard error; CI: Confidence interval.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.10.03 TTR mrm.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 9:49:09

TABLE 2.0.1: Change from baseline (MMRM) in TTR (Prealbumin (g/L)) - ITT (as randomized)

Table page 44 of 74.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group					
Week 35					
yes					
Actual value at week 35					
n	99	13			
Mean (SD)	0.039 (0.026)	0.072 (0.070)			
Change from baseline at week 35					
n	99	13			
Mean (SD)	-0.203 (0.071)	-0.162 (0.091)			
LS mean change (SE):	-0.203 (0.007)	-0.162 (0.019)	-0.041 (-0.081 ; -0.000)	-0.58 (-1.17, 0.01)	<.0001
p-value			0.0481		
no					
Actual value at week 35					
n	40	9			
Mean (SD)	0.039 (0.029)	0.046 (0.039)			
Change from baseline at week 35					
n	40	9			
Mean (SD)	-0.153 (0.070)	-0.130 (0.082)			
LS mean change (SE):	-0.153 (0.011)	-0.130 (0.023)	-0.024 (-0.074 ; 0.027)	-0.33 (-1.08, 0.41)	-
p-value			0.3567		

Notes:

Analysis was performed on the ITT (as randomized) population

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values based on a MMRM analysis with %-change from baseline as the dependent variable. For overall analysis independent variables are treatment group, time, treatment group by time interaction and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. For subgroup analysis independent variables are treatment group, subgroup, time, treatment group by time interaction, treatment group by subgroup interaction, and time by treatment group by subgroup interaction.

[2] p-value for subgroup by treatment interaction based on MMRM

Abbreviations: N: Number of patients at this time point (observed cases); SD: Standard deviation; SE: Standard error; CI: Confidence interval.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.10.03 TTR mmrm.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 9:49:09

TABLE 2.0.1: Change from baseline (MMRM) in TTR (Prealbumin (g/L)) - ITT (as randomized)

Table page 45 of 74.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
V30M Mutation group					
Baseline					
yes					
Actual value at baseline					
n	85	16			
Mean (SD)	0.243 (0.064)	0.243 (0.061)			
no					
Actual value at baseline					
n	59	8			
Mean (SD)	0.202 (0.084)	0.166 (0.057)			

Notes:

Analysis was performed on the ITT (as randomized) population

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values based on a MMRM analysis with %-change from baseline as the dependent variable. For overall analysis independent variables are treatment group, time, treatment group by time interaction and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. For subgroup analysis independent variables are treatment group, subgroup, time, treatment group by time interaction, treatment group by subgroup interaction, and time by treatment group by subgroup interaction.

[2] p-value for subgroup by treatment interaction based on MMRM

Abbreviations: N: Number of patients at this time point (observed cases); SD: Standard deviation; SE: Standard error; CI: Confidence interval.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.10.03 TTR mmrm.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 9:49:09

TABLE 2.0.1: Change from baseline (MMRM) in TTR (Prealbumin (g/L)) - ITT (as randomized)

Table page 46 of 74.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
V30M Mutation group					
Week 5					
yes					
Actual value at week 5					
n	81	16			
Mean (SD)	0.119 (0.043)	0.103 (0.049)			
Change from baseline at week 5					
n	81	16			
Mean (SD)	-0.122 (0.062)	-0.140 (0.082)			
LS mean change (SE):	-0.122 (0.008)	-0.140 (0.018)	0.018 (-0.020 ; 0.056)	0.25 (-0.29, 0.80)	0.2703
p-value			0.3557		
no					
Actual value at week 5					
n	54	8			
Mean (SD)	0.087 (0.046)	0.080 (0.031)			
Change from baseline at week 5					
n	54	8			
Mean (SD)	-0.112 (0.069)	-0.086 (0.043)			
LS mean change (SE):	-0.112 (0.010)	-0.086 (0.025)	-0.026 (-0.078 ; 0.027)	-0.36 (-1.12, 0.40)	-
p-value			0.3410		

Notes:

Analysis was performed on the ITT (as randomized) population

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values based on a MMRM analysis with %-change from baseline as the dependent variable. For overall analysis independent variables are treatment group, time, treatment group by time interaction and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. For subgroup analysis independent variables are treatment group, subgroup, time, treatment group by time interaction, treatment group by subgroup interaction, and time by treatment group by subgroup interaction.

[2] p-value for subgroup by treatment interaction based on MMRM

Abbreviations: N: Number of patients at this time point (observed cases); SD: Standard deviation; SE: Standard error; CI: Confidence interval.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.10.03 TTR mmrm.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 9:49:10

TABLE 2.0.1: Change from baseline (MMRM) in TTR (Prealbumin (g/L)) - ITT (as randomized)

Table page 47 of 74.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
V30M Mutation group					
Week 9					
yes					
Actual value at week 9					
n	82	16			
Mean (SD)	0.083 (0.035)	0.059 (0.037)			
Change from baseline at week 9					
n	82	16			
Mean (SD)	-0.160 (0.064)	-0.184 (0.070)			
LS mean change (SE):	-0.160 (0.008)	-0.184 (0.018)	0.024 (-0.014 ; 0.062)	0.34 (-0.20, 0.89)	0.0470
p-value			0.2098		
no					
Actual value at week 9					
n	57	8			
Mean (SD)	0.061 (0.038)	0.052 (0.026)			
Change from baseline at week 9					
n	57	8			
Mean (SD)	-0.140 (0.075)	-0.114 (0.050)			
LS mean change (SE):	-0.140 (0.009)	-0.114 (0.025)	-0.026 (-0.079 ; 0.026)	-0.36 (-1.12, 0.39)	-
p-value			0.3302		

Notes:

Analysis was performed on the ITT (as randomized) population

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values based on a MMRM analysis with %-change from baseline as the dependent variable. For overall analysis independent variables are treatment group, time, treatment group by time interaction and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. For subgroup analysis independent variables are treatment group, subgroup, time, treatment group by time interaction, treatment group by subgroup interaction, and time by treatment group by subgroup interaction.

[2] p-value for subgroup by treatment interaction based on MMRM

Abbreviations: N: Number of patients at this time point (observed cases); SD: Standard deviation; SE: Standard error; CI: Confidence interval.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.10.03 TTR mmrm.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 9:49:10

TABLE 2.0.1: Change from baseline (MMRM) in TTR (Prealbumin (g/L)) - ITT (as randomized)

Table page 48 of 74.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
V30M Mutation group					
Week 13					
yes					
Actual value at week 13					
n	81	15			
Mean (SD)	0.066 (0.029)	0.049 (0.034)			
Change from baseline at week 13					
n	81	15			
Mean (SD)	-0.177 (0.069)	-0.199 (0.064)			
LS mean change (SE):	-0.177 (0.008)	-0.199 (0.018)	0.021 (-0.018 ; 0.061)	0.30 (-0.26, 0.86)	0.0275
p-value			0.2813		
no					
Actual value at week 13					
n	58	8			
Mean (SD)	0.049 (0.029)	0.039 (0.018)			
Change from baseline at week 13					
n	58	8			
Mean (SD)	-0.154 (0.077)	-0.127 (0.053)			
LS mean change (SE):	-0.154 (0.009)	-0.127 (0.025)	-0.027 (-0.079 ; 0.026)	-0.37 (-1.13, 0.38)	-
p-value			0.3183		

Notes:

Analysis was performed on the ITT (as randomized) population

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values based on a MMRM analysis with %-change from baseline as the dependent variable. For overall analysis independent variables are treatment group, time, treatment group by time interaction and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. For subgroup analysis independent variables are treatment group, subgroup, time, treatment group by time interaction, treatment group by subgroup interaction, and time by treatment group by subgroup interaction.

[2] p-value for subgroup by treatment interaction based on MMRM

Abbreviations: N: Number of patients at this time point (observed cases); SD: Standard deviation; SE: Standard error; CI: Confidence interval.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.10.03 TTR mmrm.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 9:49:10

TABLE 2.0.1: Change from baseline (MMRM) in TTR (Prealbumin (g/L)) - ITT (as randomized)

Table page 49 of 74.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
V30M Mutation group					
Week 25					
yes					
Actual value at week 25					
n	83	15			
Mean (SD)	0.054 (0.035)	0.059 (0.054)			
Change from baseline at week 25					
n	83	15			
Mean (SD)	-0.191 (0.071)	-0.179 (0.089)			
LS mean change (SE):	-0.191 (0.008)	-0.179 (0.018)	-0.012 (-0.051 ; 0.027)	-0.17 (-0.72, 0.39)	0.0478
p-value			0.5479		
no					
Actual value at week 25					
n	58	8			
Mean (SD)	0.035 (0.024)	0.039 (0.020)			
Change from baseline at week 25					
n	58	8			
Mean (SD)	-0.168 (0.078)	-0.128 (0.058)			
LS mean change (SE):	-0.168 (0.009)	-0.128 (0.025)	-0.041 (-0.093 ; 0.012)	-0.57 (-1.33, 0.19)	-
p-value			0.1288		

Notes:

Analysis was performed on the ITT (as randomized) population

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values based on a MMRM analysis with %-change from baseline as the dependent variable. For overall analysis independent variables are treatment group, time, treatment group by time interaction and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. For subgroup analysis independent variables are treatment group, subgroup, time, treatment group by time interaction, treatment group by subgroup interaction, and time by treatment group by subgroup interaction.

[2] p-value for subgroup by treatment interaction based on MMRM

Abbreviations: N: Number of patients at this time point (observed cases); SD: Standard deviation; SE: Standard error; CI: Confidence interval.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.10.03 TTR mmrm.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 9:49:10

TABLE 2.0.1: Change from baseline (MMRM) in TTR (Prealbumin (g/L)) - ITT (as randomized)

Table page 50 of 74.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
V30M Mutation group					
Week 35					
yes					
Actual value at week 35					
n	81	14			
Mean (SD)	0.044 (0.027)	0.065 (0.069)			
Change from baseline at week 35					
n	81	14			
Mean (SD)	-0.201 (0.068)	-0.171 (0.092)			
LS mean change (SE):	-0.201 (0.008)	-0.171 (0.019)	-0.030 (-0.070 ; 0.010)	-0.42 (-1.00, 0.16)	0.0011
p-value			0.1426		
no					
Actual value at week 35					
n	58	8			
Mean (SD)	0.033 (0.025)	0.057 (0.041)			
Change from baseline at week 35					
n	58	8			
Mean (SD)	-0.171 (0.079)	-0.110 (0.063)			
LS mean change (SE):	-0.171 (0.009)	-0.110 (0.025)	-0.061 (-0.114 ; -0.009)	-0.85 (-1.62, -0.08)	-
p-value			0.0224		

Notes:

Analysis was performed on the ITT (as randomized) population

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values based on a MMRM analysis with %-change from baseline as the dependent variable. For overall analysis independent variables are treatment group, time, treatment group by time interaction and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. For subgroup analysis independent variables are treatment group, subgroup, time, treatment group by time interaction, treatment group by subgroup interaction, and time by treatment group by subgroup interaction.

[2] p-value for subgroup by treatment interaction based on MMRM

Abbreviations: N: Number of patients at this time point (observed cases); SD: Standard deviation; SE: Standard error; CI: Confidence interval.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.10.03 TTR mmrm.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 9:49:10

TABLE 2.0.1: Change from baseline (MMRM) in TTR (Prealbumin (g/L)) - ITT (as randomized)

Table page 51 of 74.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Disease Stage group					
Baseline					
Stage 1					
Actual value at baseline					
n	115	18			
Mean (SD)	0.230 (0.076)	0.220 (0.075)			
Stage 2					
Actual value at baseline					
n	29	6			
Mean (SD)	0.213 (0.073)	0.210 (0.053)			

Notes:

Analysis was performed on the ITT (as randomized) population

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values based on a MMRM analysis with %-change from baseline as the dependent variable. For overall analysis independent variables are treatment group, time, treatment group by time interaction and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. For subgroup analysis independent variables are treatment group, subgroup, time, treatment group by time interaction, treatment group by subgroup interaction, and time by treatment group by subgroup interaction.

[2] p-value for subgroup by treatment interaction based on MMRM

Abbreviations: N: Number of patients at this time point (observed cases); SD: Standard deviation; SE: Standard error; CI: Confidence interval.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.10.03 TTR mrm.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 9:49:10

TABLE 2.0.1: Change from baseline (MMRM) in TTR (Prealbumin (g/L)) - ITT (as randomized)

Table page 52 of 74.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Disease Stage group					
Week 5					
Stage 1					
Actual value at week 5					
n	108	18			
Mean (SD)	0.109 (0.048)	0.092 (0.050)			
Change from baseline at week 5					
n	108	18			
Mean (SD)	-0.116 (0.066)	-0.128 (0.082)			
LS mean change (SE):	-0.116 (0.007)	-0.128 (0.017)	0.012 (-0.024 ; 0.048)	0.16 (-0.34, 0.67)	0.8319
p-value			0.5179		
Stage 2					
Actual value at week 5					
n	27	6			
Mean (SD)	0.093 (0.038)	0.106 (0.022)			
Change from baseline at week 5					
n	27	6			
Mean (SD)	-0.125 (0.061)	-0.104 (0.049)			
LS mean change (SE):	-0.125 (0.014)	-0.104 (0.030)	-0.021 (-0.085 ; 0.043)	-0.28 (-1.21, 0.64)	-
p-value			0.5218		

Notes:

Analysis was performed on the ITT (as randomized) population

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values based on a MMRM analysis with %-change from baseline as the dependent variable. For overall analysis independent variables are treatment group, time, treatment group by time interaction and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. For subgroup analysis independent variables are treatment group, subgroup, time, treatment group by time interaction, treatment group by subgroup interaction, and time by treatment group by subgroup interaction.

[2] p-value for subgroup by treatment interaction based on MMRM

Abbreviations: N: Number of patients at this time point (observed cases); SD: Standard deviation; SE: Standard error; CI: Confidence interval.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.10.03 TTR mmrm.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 9:49:10

TABLE 2.0.1: Change from baseline (MMRM) in TTR (Prealbumin (g/L)) - ITT (as randomized)

Table page 53 of 74.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Disease Stage group					
Week 9					
Stage 1					
Actual value at week 9					
n	110	18			
Mean (SD)	0.079 (0.039)	0.057 (0.037)			
Change from baseline at week 9					
n	110	18			
Mean (SD)	-0.151 (0.070)	-0.164 (0.077)			
LS mean change (SE):	-0.151 (0.007)	-0.164 (0.017)	0.013 (-0.023 ; 0.049)	0.18 (-0.33, 0.68)	0.9024
p-value			0.4828		
Stage 2					
Actual value at week 9					
n	29	6			
Mean (SD)	0.057 (0.027)	0.057 (0.021)			
Change from baseline at week 9					
n	29	6			
Mean (SD)	-0.157 (0.068)	-0.153 (0.056)			
LS mean change (SE):	-0.157 (0.013)	-0.153 (0.030)	-0.004 (-0.068 ; 0.060)	-0.05 (-0.96, 0.86)	-
p-value			0.9072		

Notes:

Analysis was performed on the ITT (as randomized) population

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values based on a MMRM analysis with %-change from baseline as the dependent variable. For overall analysis independent variables are treatment group, time, treatment group by time interaction and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. For subgroup analysis independent variables are treatment group, subgroup, time, treatment group by time interaction, treatment group by subgroup interaction, and time by treatment group by subgroup interaction.

[2] p-value for subgroup by treatment interaction based on MMRM

Abbreviations: N: Number of patients at this time point (observed cases); SD: Standard deviation; SE: Standard error; CI: Confidence interval.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.10.03 TTR mmrm.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 9:49:10

TABLE 2.0.1: Change from baseline (MMRM) in TTR (Prealbumin (g/L)) - ITT (as randomized)

Table page 54 of 74.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Disease Stage group					
Week 13					
Stage 1					
Actual value at week 13					
n	112	18			
Mean (SD)	0.062 (0.031)	0.048 (0.032)			
Change from baseline at week 13					
n	112	18			
Mean (SD)	-0.168 (0.073)	-0.173 (0.074)			
LS mean change (SE):	-0.168 (0.007)	-0.173 (0.017)	0.005 (-0.031 ; 0.041)	0.07 (-0.43, 0.57)	0.9810
p-value			0.7868		
Stage 2					
Actual value at week 13					
n	27	5			
Mean (SD)	0.045 (0.026)	0.040 (0.022)			
Change from baseline at week 13					
n	27	5			
Mean (SD)	-0.167 (0.072)	-0.178 (0.053)			
LS mean change (SE):	-0.167 (0.014)	-0.178 (0.032)	0.011 (-0.058 ; 0.081)	0.15 (-0.84, 1.15)	-
p-value			0.7473		

Notes:

Analysis was performed on the ITT (as randomized) population

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values based on a MMRM analysis with %-change from baseline as the dependent variable. For overall analysis independent variables are treatment group, time, treatment group by time interaction and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. For subgroup analysis independent variables are treatment group, subgroup, time, treatment group by time interaction, treatment group by subgroup interaction, and time by treatment group by subgroup interaction.

[2] p-value for subgroup by treatment interaction based on MMRM

Abbreviations: N: Number of patients at this time point (observed cases); SD: Standard deviation; SE: Standard error; CI: Confidence interval.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.10.03 TTR mmrm.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 9:49:11

TABLE 2.0.1: Change from baseline (MMRM) in TTR (Prealbumin (g/L)) - ITT (as randomized)

Table page 55 of 74.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Disease Stage group					
Week 25					
Stage 1					
Actual value at week 25					
n	113	17			
Mean (SD)	0.049 (0.034)	0.051 (0.050)			
Change from baseline at week 25					
n	113	17			
Mean (SD)	-0.182 (0.075)	-0.164 (0.087)			
LS mean change (SE):	-0.182 (0.007)	-0.164 (0.018)	-0.018 (-0.055 ; 0.019)	-0.24 (-0.76, 0.27)	0.6398
p-value			0.3473		
Stage 2					
Actual value at week 25					
n	28	6			
Mean (SD)	0.035 (0.022)	0.057 (0.035)			
Change from baseline at week 25					
n	28	6			
Mean (SD)	-0.181 (0.074)	-0.153 (0.070)			
LS mean change (SE):	-0.181 (0.014)	-0.153 (0.030)	-0.028 (-0.092 ; 0.036)	-0.38 (-1.30, 0.54)	-
p-value			0.3879		

Notes:

Analysis was performed on the ITT (as randomized) population

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values based on a MMRM analysis with %-change from baseline as the dependent variable. For overall analysis independent variables are treatment group, time, treatment group by time interaction and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. For subgroup analysis independent variables are treatment group, subgroup, time, treatment group by time interaction, treatment group by subgroup interaction, and time by treatment group by subgroup interaction.

[2] p-value for subgroup by treatment interaction based on MMRM

Abbreviations: N: Number of patients at this time point (observed cases); SD: Standard deviation; SE: Standard error; CI: Confidence interval.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.10.03 TTR mmrm.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 9:49:11

TABLE 2.0.1: Change from baseline (MMRM) in TTR (Prealbumin (g/L)) - ITT (as randomized)

Table page 56 of 74.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Disease Stage group					
Week 35					
Stage 1					
Actual value at week 35					
n	111	16			
Mean (SD)	0.042 (0.027)	0.054 (0.054)			
Change from baseline at week 35					
n	111	16			
Mean (SD)	-0.189 (0.074)	-0.157 (0.088)			
LS mean change (SE):	-0.189 (0.007)	-0.157 (0.018)	-0.033 (-0.071 ; 0.006)	-0.45 (-0.98, 0.09)	0.0931
p-value			0.0936		
Stage 2					
Actual value at week 35					
n	28	6			
Mean (SD)	0.029 (0.023)	0.082 (0.074)			
Change from baseline at week 35					
n	28	6			
Mean (SD)	-0.186 (0.074)	-0.128 (0.089)			
LS mean change (SE):	-0.186 (0.014)	-0.128 (0.030)	-0.058 (-0.122 ; 0.006)	-0.79 (-1.72, 0.15)	-
p-value			0.0742		

Notes:

Analysis was performed on the ITT (as randomized) population

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values based on a MMRM analysis with %-change from baseline as the dependent variable. For overall analysis independent variables are treatment group, time, treatment group by time interaction and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. For subgroup analysis independent variables are treatment group, subgroup, time, treatment group by time interaction, treatment group by subgroup interaction, and time by treatment group by subgroup interaction.

[2] p-value for subgroup by treatment interaction based on MMRM

Abbreviations: N: Number of patients at this time point (observed cases); SD: Standard deviation; SE: Standard error; CI: Confidence interval.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.10.03 TTR mmrm.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 9:49:11

TABLE 2.0.1: Change from baseline (MMRM) in TTR (Prealbumin (g/L)) - ITT (as randomized)

Table page 57 of 74.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL					
Baseline					
yes					
Actual value at baseline					
n	100	15			
Mean (SD)	0.241 (0.072)	0.242 (0.060)			
no					
Actual value at baseline					
n	44	9			
Mean (SD)	0.193 (0.072)	0.176 (0.066)			

Notes:

Analysis was performed on the ITT (as randomized) population

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values based on a MMRM analysis with %-change from baseline as the dependent variable. For overall analysis independent variables are treatment group, time, treatment group by time interaction and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. For subgroup analysis independent variables are treatment group, subgroup, time, treatment group by time interaction, treatment group by subgroup interaction, and time by treatment group by subgroup interaction.

[2] p-value for subgroup by treatment interaction based on MMRM

Abbreviations: N: Number of patients at this time point (observed cases); SD: Standard deviation; SE: Standard error; CI: Confidence interval.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.10.03 TTR mmrm.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 9:49:11

TABLE 2.0.1: Change from baseline (MMRM) in TTR (Prealbumin (g/L)) - ITT (as randomized)

Table page 58 of 74.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL					
Week 5					
yes					
Actual value at week 5					
n	94	15			
Mean (SD)	0.111 (0.047)	0.104 (0.051)			
Change from baseline at week 5					
n	94	15			
Mean (SD)	-0.127 (0.062)	-0.138 (0.083)			
LS mean change (SE):	-0.127 (0.007)	-0.138 (0.018)	0.011 (-0.027 ; 0.049)	0.15 (-0.40, 0.70)	0.0543
p-value			0.5803		
no					
Actual value at week 5					
n	41	9			
Mean (SD)	0.095 (0.044)	0.080 (0.027)			
Change from baseline at week 5					
n	41	9			
Mean (SD)	-0.097 (0.066)	-0.096 (0.055)			
LS mean change (SE):	-0.097 (0.011)	-0.096 (0.023)	-0.001 (-0.051 ; 0.049)	-0.01 (-0.75, 0.73)	-
p-value			0.9684		

Notes:

Analysis was performed on the ITT (as randomized) population

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values based on a MMRM analysis with %-change from baseline as the dependent variable. For overall analysis independent variables are treatment group, time, treatment group by time interaction and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. For subgroup analysis independent variables are treatment group, subgroup, time, treatment group by time interaction, treatment group by subgroup interaction, and time by treatment group by subgroup interaction.

[2] p-value for subgroup by treatment interaction based on MMRM

Abbreviations: N: Number of patients at this time point (observed cases); SD: Standard deviation; SE: Standard error; CI: Confidence interval.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.10.03 TTR mmrm.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 9:49:11

TABLE 2.0.1: Change from baseline (MMRM) in TTR (Prealbumin (g/L)) - ITT (as randomized)

Table page 59 of 74.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL					
Week 9					
yes					
Actual value at week 9					
n	95	15			
Mean (SD)	0.076 (0.037)	0.063 (0.039)			
Change from baseline at week 9					
n	95	15			
Mean (SD)	-0.165 (0.069)	-0.179 (0.074)			
LS mean change (SE):	-0.165 (0.007)	-0.179 (0.018)	0.015 (-0.023 ; 0.053)	0.21 (-0.34, 0.76)	0.0039
p-value			0.4464		
no					
Actual value at week 9					
n	44	9			
Mean (SD)	0.069 (0.038)	0.046 (0.018)			
Change from baseline at week 9					
n	44	9			
Mean (SD)	-0.124 (0.063)	-0.130 (0.058)			
LS mean change (SE):	-0.124 (0.010)	-0.130 (0.023)	0.006 (-0.044 ; 0.056)	0.08 (-0.65, 0.82)	-
p-value			0.8207		

Notes:

Analysis was performed on the ITT (as randomized) population

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values based on a MMRM analysis with %-change from baseline as the dependent variable. For overall analysis independent variables are treatment group, time, treatment group by time interaction and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. For subgroup analysis independent variables are treatment group, subgroup, time, treatment group by time interaction, treatment group by subgroup interaction, and time by treatment group by subgroup interaction.

[2] p-value for subgroup by treatment interaction based on MMRM

Abbreviations: N: Number of patients at this time point (observed cases); SD: Standard deviation; SE: Standard error; CI: Confidence interval.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.10.03 TTR mrm.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 9:49:11

TABLE 2.0.1: Change from baseline (MMRM) in TTR (Prealbumin (g/L)) - ITT (as randomized)

Table page 60 of 74.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL					
Week 13					
yes					
Actual value at week 13					
n	96	15			
Mean (SD)	0.061 (0.030)	0.051 (0.033)			
Change from baseline at week 13					
n	96	15			
Mean (SD)	-0.180 (0.073)	-0.191 (0.068)			
LS mean change (SE):	-0.180 (0.007)	-0.191 (0.018)	0.011 (-0.027 ; 0.049)	0.16 (-0.39, 0.71)	0.0049
p-value			0.5564		
no					
Actual value at week 13					
n	43	8			
Mean (SD)	0.053 (0.030)	0.036 (0.020)			
Change from baseline at week 13					
n	43	8			
Mean (SD)	-0.139 (0.066)	-0.141 (0.060)			
LS mean change (SE):	-0.139 (0.011)	-0.141 (0.025)	0.001 (-0.051 ; 0.054)	0.02 (-0.75, 0.79)	-
p-value			0.9581		

Notes:

Analysis was performed on the ITT (as randomized) population

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values based on a MMRM analysis with %-change from baseline as the dependent variable. For overall analysis independent variables are treatment group, time, treatment group by time interaction and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. For subgroup analysis independent variables are treatment group, subgroup, time, treatment group by time interaction, treatment group by subgroup interaction, and time by treatment group by subgroup interaction.

[2] p-value for subgroup by treatment interaction based on MMRM

Abbreviations: N: Number of patients at this time point (observed cases); SD: Standard deviation; SE: Standard error; CI: Confidence interval.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.10.03 TTR mmrm.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 9:49:11

TABLE 2.0.1: Change from baseline (MMRM) in TTR (Prealbumin (g/L)) - ITT (as randomized)

Table page 61 of 74.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL					
Week 25					
yes					
Actual value at week 25					
n	98	14			
Mean (SD)	0.047 (0.029)	0.060 (0.054)			
Change from baseline at week 25					
n	98	14			
Mean (SD)	-0.197 (0.072)	-0.178 (0.086)			
LS mean change (SE):	-0.197 (0.007)	-0.178 (0.019)	-0.019 (-0.058 ; 0.020)	-0.27 (-0.83, 0.30)	0.0004
p-value			0.3491		
no					
Actual value at week 25					
n	43	9			
Mean (SD)	0.046 (0.038)	0.041 (0.025)			
Change from baseline at week 25					
n	43	9			
Mean (SD)	-0.148 (0.069)	-0.135 (0.072)			
LS mean change (SE):	-0.148 (0.011)	-0.135 (0.023)	-0.013 (-0.063 ; 0.038)	-0.18 (-0.91, 0.56)	-
p-value			0.6241		

Notes:

Analysis was performed on the ITT (as randomized) population

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values based on a MMRM analysis with %-change from baseline as the dependent variable. For overall analysis independent variables are treatment group, time, treatment group by time interaction and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. For subgroup analysis independent variables are treatment group, subgroup, time, treatment group by time interaction, treatment group by subgroup interaction, and time by treatment group by subgroup interaction.

[2] p-value for subgroup by treatment interaction based on MMRM

Abbreviations: N: Number of patients at this time point (observed cases); SD: Standard deviation; SE: Standard error; CI: Confidence interval.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.10.03 TTR mmrm.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 9:49:11

TABLE 2.0.1: Change from baseline (MMRM) in TTR (Prealbumin (g/L)) - ITT (as randomized)

Table page 62 of 74.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL					
Week 35					
yes					
Actual value at week 35					
n	99	13			
Mean (SD)	0.039 (0.026)	0.072 (0.070)			
Change from baseline at week 35					
n	99	13			
Mean (SD)	-0.203 (0.071)	-0.162 (0.091)			
LS mean change (SE):	-0.203 (0.007)	-0.162 (0.019)	-0.041 (-0.081 ; -0.000)	-0.58 (-1.17, 0.01)	<.0001
p-value			0.0481		
no					
Actual value at week 35					
n	40	9			
Mean (SD)	0.039 (0.029)	0.046 (0.039)			
Change from baseline at week 35					
n	40	9			
Mean (SD)	-0.153 (0.070)	-0.130 (0.082)			
LS mean change (SE):	-0.153 (0.011)	-0.130 (0.023)	-0.024 (-0.074 ; 0.027)	-0.33 (-1.08, 0.41)	-
p-value			0.3567		

Notes:

Analysis was performed on the ITT (as randomized) population

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values based on a MMRM analysis with %-change from baseline as the dependent variable. For overall analysis independent variables are treatment group, time, treatment group by time interaction and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. For subgroup analysis independent variables are treatment group, subgroup, time, treatment group by time interaction, treatment group by subgroup interaction, and time by treatment group by subgroup interaction.

[2] p-value for subgroup by treatment interaction based on MMRM

Abbreviations: N: Number of patients at this time point (observed cases); SD: Standard deviation; SE: Standard error; CI: Confidence interval.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.10.03 TTR mmrm.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 9:49:12

TABLE 2.0.1: Change from baseline (MMRM) in TTR (Prealbumin (g/L)) - ITT (as randomized)

Table page 63 of 74.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis					
Baseline					
yes					
Actual value at baseline					
n	39	7			
Mean (SD)	0.219 (0.094)	0.188 (0.063)			
no					
Actual value at baseline					
n	105	17			
Mean (SD)	0.229 (0.067)	0.230 (0.070)			

Notes:

Analysis was performed on the ITT (as randomized) population

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values based on a MMRM analysis with %-change from baseline as the dependent variable. For overall analysis independent variables are treatment group, time, treatment group by time interaction and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. For subgroup analysis independent variables are treatment group, subgroup, time, treatment group by time interaction, treatment group by subgroup interaction, and time by treatment group by subgroup interaction.

[2] p-value for subgroup by treatment interaction based on MMRM

Abbreviations: N: Number of patients at this time point (observed cases); SD: Standard deviation; SE: Standard error; CI: Confidence interval.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.10.03 TTR mmrm.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 9:49:12

TABLE 2.0.1: Change from baseline (MMRM) in TTR (Prealbumin (g/L)) - ITT (as randomized)

Table page 64 of 74.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis					
Week 5					
yes					
Actual value at week 5					
n	36	7			
Mean (SD)	0.096 (0.039)	0.093 (0.028)			
Change from baseline at week 5					
n	36	7			
Mean (SD)	-0.116 (0.069)	-0.094 (0.053)			
LS mean change (SE):	-0.116 (0.012)	-0.094 (0.027)	-0.022 (-0.081 ; 0.037)	-0.30 (-1.14, 0.54)	0.6687
p-value			0.4603		
no					
Actual value at week 5					
n	99	17			
Mean (SD)	0.110 (0.049)	0.096 (0.050)			
Change from baseline at week 5					
n	99	17			
Mean (SD)	-0.119 (0.063)	-0.134 (0.081)			
LS mean change (SE):	-0.119 (0.007)	-0.134 (0.018)	0.015 (-0.022 ; 0.052)	0.21 (-0.31, 0.73)	-
p-value			0.4295		

Notes:

Analysis was performed on the ITT (as randomized) population

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values based on a MMRM analysis with %-change from baseline as the dependent variable. For overall analysis independent variables are treatment group, time, treatment group by time interaction and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. For subgroup analysis independent variables are treatment group, subgroup, time, treatment group by time interaction, treatment group by subgroup interaction, and time by treatment group by subgroup interaction.

[2] p-value for subgroup by treatment interaction based on MMRM

Abbreviations: N: Number of patients at this time point (observed cases); SD: Standard deviation; SE: Standard error; CI: Confidence interval.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.10.03 TTR mrm.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 9:49:12

TABLE 2.0.1: Change from baseline (MMRM) in TTR (Prealbumin (g/L)) - ITT (as randomized)

Table page 65 of 74.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis					
Week 9					
yes					
Actual value at week 9					
n	38	7			
Mean (SD)	0.067 (0.034)	0.054 (0.025)			
Change from baseline at week 9					
n	38	7			
Mean (SD)	-0.151 (0.084)	-0.133 (0.063)			
LS mean change (SE):	-0.151 (0.012)	-0.133 (0.027)	-0.018 (-0.076 ; 0.040)	-0.24 (-1.08, 0.59)	0.6208
p-value			0.5451		
no					
Actual value at week 9					
n	101	17			
Mean (SD)	0.077 (0.039)	0.058 (0.037)			
Change from baseline at week 9					
n	101	17			
Mean (SD)	-0.152 (0.063)	-0.172 (0.073)			
LS mean change (SE):	-0.152 (0.007)	-0.172 (0.018)	0.020 (-0.017 ; 0.057)	0.28 (-0.24, 0.80)	-
p-value			0.2881		

Notes:

Analysis was performed on the ITT (as randomized) population

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values based on a MMRM analysis with %-change from baseline as the dependent variable. For overall analysis independent variables are treatment group, time, treatment group by time interaction and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. For subgroup analysis independent variables are treatment group, subgroup, time, treatment group by time interaction, treatment group by subgroup interaction, and time by treatment group by subgroup interaction.

[2] p-value for subgroup by treatment interaction based on MMRM

Abbreviations: N: Number of patients at this time point (observed cases); SD: Standard deviation; SE: Standard error; CI: Confidence interval.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.10.03 TTR mmrm.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 9:49:12

TABLE 2.0.1: Change from baseline (MMRM) in TTR (Prealbumin (g/L)) - ITT (as randomized)

Table page 66 of 74.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis					
Week 13					
yes					
Actual value at week 13					
n	37	7			
Mean (SD)	0.050 (0.029)	0.040 (0.015)			
Change from baseline at week 13					
n	37	7			
Mean (SD)	-0.165 (0.086)	-0.148 (0.063)			
LS mean change (SE):	-0.165 (0.012)	-0.148 (0.027)	-0.018 (-0.076 ; 0.041)	-0.24 (-1.07, 0.59)	0.6762
p-value			0.5519		
no					
Actual value at week 13					
n	102	16			
Mean (SD)	0.062 (0.030)	0.048 (0.034)			
Change from baseline at week 13					
n	102	16			
Mean (SD)	-0.168 (0.068)	-0.185 (0.070)			
LS mean change (SE):	-0.168 (0.007)	-0.185 (0.018)	0.017 (-0.021 ; 0.055)	0.23 (-0.30, 0.77)	-
p-value			0.3805		

Notes:

Analysis was performed on the ITT (as randomized) population

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values based on a MMRM analysis with %-change from baseline as the dependent variable. For overall analysis independent variables are treatment group, time, treatment group by time interaction and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. For subgroup analysis independent variables are treatment group, subgroup, time, treatment group by time interaction, treatment group by subgroup interaction, and time by treatment group by subgroup interaction.

[2] p-value for subgroup by treatment interaction based on MMRM

Abbreviations: N: Number of patients at this time point (observed cases); SD: Standard deviation; SE: Standard error; CI: Confidence interval.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.10.03 TTR mmrm.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 9:49:12

TABLE 2.0.1: Change from baseline (MMRM) in TTR (Prealbumin (g/L)) - ITT (as randomized)

Table page 67 of 74.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis					
Week 25					
yes					
Actual value at week 25					
n	38	7			
Mean (SD)	0.038 (0.026)	0.039 (0.022)			
Change from baseline at week 25					
n	38	7			
Mean (SD)	-0.183 (0.086)	-0.149 (0.073)			
LS mean change (SE):	-0.183 (0.012)	-0.149 (0.027)	-0.034 (-0.092 ; 0.025)	-0.46 (-1.29, 0.38)	0.5965
p-value			0.2570		
no					
Actual value at week 25					
n	103	16			
Mean (SD)	0.050 (0.034)	0.058 (0.052)			
Change from baseline at week 25					
n	103	16			
Mean (SD)	-0.181 (0.070)	-0.167 (0.087)			
LS mean change (SE):	-0.181 (0.007)	-0.167 (0.018)	-0.015 (-0.053 ; 0.023)	-0.20 (-0.74, 0.33)	-
p-value			0.4474		

Notes:

Analysis was performed on the ITT (as randomized) population

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values based on a MMRM analysis with %-change from baseline as the dependent variable. For overall analysis independent variables are treatment group, time, treatment group by time interaction and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. For subgroup analysis independent variables are treatment group, subgroup, time, treatment group by time interaction, treatment group by subgroup interaction, and time by treatment group by subgroup interaction.

[2] p-value for subgroup by treatment interaction based on MMRM

Abbreviations: N: Number of patients at this time point (observed cases); SD: Standard deviation; SE: Standard error; CI: Confidence interval.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.10.03 TTR mrm.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 9:49:12

TABLE 2.0.1: Change from baseline (MMRM) in TTR (Prealbumin (g/L)) - ITT (as randomized)

Table page 68 of 74.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis					
Week 35					
yes					
Actual value at week 35					
n	38	7			
Mean (SD)	0.033 (0.022)	0.060 (0.042)			
Change from baseline at week 35					
n	38	7			
Mean (SD)	-0.188 (0.088)	-0.127 (0.084)			
LS mean change (SE):	-0.188 (0.012)	-0.127 (0.027)	-0.060 (-0.119 ; -0.002)	-0.82 (-1.67, 0.03)	0.0843
p-value			0.0423		
no					
Actual value at week 35					
n	101	15			
Mean (SD)	0.042 (0.028)	0.062 (0.068)			
Change from baseline at week 35					
n	101	15			
Mean (SD)	-0.189 (0.069)	-0.159 (0.089)			
LS mean change (SE):	-0.189 (0.007)	-0.159 (0.019)	-0.030 (-0.069 ; 0.009)	-0.41 (-0.96, 0.14)	-
p-value			0.1339		

Notes:

Analysis was performed on the ITT (as randomized) population

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values based on a MMRM analysis with %-change from baseline as the dependent variable. For overall analysis independent variables are treatment group, time, treatment group by time interaction and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. For subgroup analysis independent variables are treatment group, subgroup, time, treatment group by time interaction, treatment group by subgroup interaction, and time by treatment group by subgroup interaction.

[2] p-value for subgroup by treatment interaction based on MMRM

Abbreviations: N: Number of patients at this time point (observed cases); SD: Standard deviation; SE: Standard error; CI: Confidence interval.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.10.03 TTR mmrm.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 9:49:12

TABLE 2.0.1: Change from baseline (MMRM) in TTR (Prealbumin (g/L)) - ITT (as randomized)

Table page 69 of 74.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Cardiomyopathy					
Baseline					
yes					
Actual value at baseline					
n	49	9			
Mean (SD)	0.216 (0.088)	0.200 (0.069)			
no					
Actual value at baseline					
n	95	15			
Mean (SD)	0.232 (0.068)	0.228 (0.070)			

Notes:

Analysis was performed on the ITT (as randomized) population

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values based on a MMRM analysis with %-change from baseline as the dependent variable. For overall analysis independent variables are treatment group, time, treatment group by time interaction and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. For subgroup analysis independent variables are treatment group, subgroup, time, treatment group by time interaction, treatment group by subgroup interaction, and time by treatment group by subgroup interaction.

[2] p-value for subgroup by treatment interaction based on MMRM

Abbreviations: N: Number of patients at this time point (observed cases); SD: Standard deviation; SE: Standard error; CI: Confidence interval.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.10.03 TTR mrm.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 9:49:12

TABLE 2.0.1: Change from baseline (MMRM) in TTR (Prealbumin (g/L)) - ITT (as randomized)

Table page 70 of 74.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Cardiomyopathy					
Week 5					
yes					
Actual value at week 5					
n	45	9			
Mean (SD)	0.098 (0.037)	0.098 (0.029)			
Change from baseline at week 5					
n	45	9			
Mean (SD)	-0.115 (0.067)	-0.102 (0.053)			
LS mean change (SE):	-0.115 (0.011)	-0.102 (0.024)	-0.013 (-0.065 ; 0.039)	-0.18 (-0.91, 0.55)	0.7283
p-value			0.6172		
no					
Actual value at week 5					
n	90	15			
Mean (SD)	0.110 (0.050)	0.094 (0.053)			
Change from baseline at week 5					
n	90	15			
Mean (SD)	-0.119 (0.064)	-0.134 (0.085)			
LS mean change (SE):	-0.119 (0.008)	-0.134 (0.019)	0.015 (-0.025 ; 0.054)	0.20 (-0.35, 0.76)	-
p-value			0.4624		

Notes:

Analysis was performed on the ITT (as randomized) population

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values based on a MMRM analysis with %-change from baseline as the dependent variableFor overall analysis independent variables are treatment group, time, treatment group by time interaction and disease stage as factors and baseline measurement as covariateFor subgroup analysis independent variables are treatment group, subgroup, time, treatment group by time interaction, treatment group by subgroup interaction, and time by treatment group by subgroup interaction.

[2] p-value for subgroup by treatment interaction based on MMRM

Abbreviations: N: Number of patients at this time point (observed cases); SD: Standard deviation; SE: Standard error; CI: Confidence interval.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.10.03 TTR mmrm.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 9:49:12

TABLE 2.0.1: Change from baseline (MMRM) in TTR (Prealbumin (g/L)) - ITT (as randomized)

Table page 71 of 74.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Cardiomyopathy					
Week 9					
yes					
Actual value at week 9					
n	48	9			
Mean (SD)	0.066 (0.032)	0.054 (0.022)			
Change from baseline at week 9					
n	48	9			
Mean (SD)	-0.149 (0.079)	-0.145 (0.067)			
LS mean change (SE):	-0.149 (0.010)	-0.145 (0.024)	-0.004 (-0.055 ; 0.048)	-0.05 (-0.78, 0.67)	0.7880
p-value			0.8810		
no					
Actual value at week 9					
n	91	15			
Mean (SD)	0.078 (0.040)	0.058 (0.039)			
Change from baseline at week 9					
n	91	15			
Mean (SD)	-0.153 (0.064)	-0.170 (0.075)			
LS mean change (SE):	-0.153 (0.008)	-0.170 (0.019)	0.017 (-0.023 ; 0.056)	0.23 (-0.32, 0.79)	-
p-value			0.4008		

Notes:

Analysis was performed on the ITT (as randomized) population

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values based on a MMRM analysis with %-change from baseline as the dependent variableFor overall analysis independent variables are treatment group, time, treatment group by time interaction and disease stage as factors and baseline measurement as covariateFor subgroup analysis independent variables are treatment group, subgroup, time, treatment group by time interaction, treatment group by subgroup interaction, and time by treatment group by subgroup interaction.

[2] p-value for subgroup by treatment interaction based on MMRM

Abbreviations: N: Number of patients at this time point (observed cases); SD: Standard deviation; SE: Standard error; CI: Confidence interval.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.10.03 TTR mmrm.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 9:49:13

TABLE 2.0.1: Change from baseline (MMRM) in TTR (Prealbumin (g/L)) - ITT (as randomized)

Table page 72 of 74.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Cardiomyopathy					
Week 13					
yes					
Actual value at week 13					
n	47	9			
Mean (SD)	0.050 (0.029)	0.046 (0.028)			
Change from baseline at week 13					
n	47	9			
Mean (SD)	-0.163 (0.081)	-0.154 (0.057)			
LS mean change (SE):	-0.163 (0.011)	-0.154 (0.024)	-0.010 (-0.061 ; 0.042)	-0.13 (-0.86, 0.60)	0.6830
p-value			0.7164		
no					
Actual value at week 13					
n	92	14			
Mean (SD)	0.063 (0.030)	0.046 (0.031)			
Change from baseline at week 13					
n	92	14			
Mean (SD)	-0.170 (0.069)	-0.187 (0.074)			
LS mean change (SE):	-0.170 (0.008)	-0.187 (0.019)	0.017 (-0.024 ; 0.058)	0.23 (-0.33, 0.80)	-
p-value			0.4096		

Notes:

Analysis was performed on the ITT (as randomized) population

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values based on a MMRM analysis with %-change from baseline as the dependent variable. For overall analysis independent variables are treatment group, time, treatment group by time interaction and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. For subgroup analysis independent variables are treatment group, subgroup, time, treatment group by time interaction, treatment group by subgroup interaction, and time by treatment group by subgroup interaction.

[2] p-value for subgroup by treatment interaction based on MMRM

Abbreviations: N: Number of patients at this time point (observed cases); SD: Standard deviation; SE: Standard error; CI: Confidence interval.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.10.03 TTR mmrm.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 9:49:13

TABLE 2.0.1: Change from baseline (MMRM) in TTR (Prealbumin (g/L)) - ITT (as randomized)

Table page 73 of 74.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Cardiomyopathy					
Week 25					
yes					
Actual value at week 25					
n	48	8			
Mean (SD)	0.038 (0.024)	0.038 (0.021)			
Change from baseline at week 25					
n	48	8			
Mean (SD)	-0.179 (0.081)	-0.148 (0.068)			
LS mean change (SE):	-0.179 (0.010)	-0.148 (0.026)	-0.031 (-0.085 ; 0.023)	-0.43 (-1.20, 0.34)	0.5592
p-value			0.2583		
no					
Actual value at week 25					
n	93	15			
Mean (SD)	0.051 (0.035)	0.060 (0.054)			
Change from baseline at week 25					
n	93	15			
Mean (SD)	-0.183 (0.072)	-0.168 (0.090)			
LS mean change (SE):	-0.183 (0.007)	-0.168 (0.019)	-0.015 (-0.054 ; 0.025)	-0.20 (-0.75, 0.35)	-
p-value			0.4650		

Notes:

Analysis was performed on the ITT (as randomized) population

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values based on a MMRM analysis with %-change from baseline as the dependent variable. For overall analysis independent variables are treatment group, time, treatment group by time interaction and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. For subgroup analysis independent variables are treatment group, subgroup, time, treatment group by time interaction, treatment group by subgroup interaction, and time by treatment group by subgroup interaction.

[2] p-value for subgroup by treatment interaction based on MMRM

Abbreviations: N: Number of patients at this time point (observed cases); SD: Standard deviation; SE: Standard error; CI: Confidence interval.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.10.03 TTR mmrm.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 9:49:13

TABLE 2.0.1: Change from baseline (MMRM) in TTR (Prealbumin (g/L)) - ITT (as randomized)

Table page 74 of 74.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Cardiomyopathy					
Week 35					
yes					
Actual value at week 35					
n	48	8			
Mean (SD)	0.032 (0.021)	0.055 (0.041)			
Change from baseline at week 35					
n	48	8			
Mean (SD)	-0.185 (0.082)	-0.131 (0.078)			
LS mean change (SE):	-0.185 (0.010)	-0.131 (0.026)	-0.055 (-0.109 ; -0.000)	-0.74 (-1.52, 0.04)	0.0847
p-value			0.0486		
no					
Actual value at week 35					
n	91	14			
Mean (SD)	0.043 (0.028)	0.065 (0.069)			
Change from baseline at week 35					
n	91	14			
Mean (SD)	-0.190 (0.070)	-0.159 (0.092)			
LS mean change (SE):	-0.190 (0.008)	-0.159 (0.019)	-0.031 (-0.072 ; 0.010)	-0.43 (-1.00, 0.14)	-
p-value			0.1338		

Notes:

Analysis was performed on the ITT (as randomized) population

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values based on a MMRM analysis with %-change from baseline as the dependent variable. For overall analysis independent variables are treatment group, time, treatment group by time interaction and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. For subgroup analysis independent variables are treatment group, subgroup, time, treatment group by time interaction, treatment group by subgroup interaction, and time by treatment group by subgroup interaction.

[2] p-value for subgroup by treatment interaction based on MMRM

Abbreviations: N: Number of patients at this time point (observed cases); SD: Standard deviation; SE: Standard error; CI: Confidence interval.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.10.03 TTR mmrm.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 9:49:13

TABLE 2.1.1.1: Binary Outcome Analysis: NIS Composite Score achieving a change of < 0 points (improvement) from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population

Table page 1 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Overall								
ITT (as randomized) Population	144	63 (43.8%)	24	9 (37.5%)	1.155 (0.666, 2.003) p=0.6076	1.301 (0.525, 3.222) p=0.5699	6.7% (-14.6%, 28.0%) p=0.5359	--
Age group								
< 65 years	100	45 (45.0%)	16	6 (37.5%)	1.200 (0.615, 2.342) p=0.5931	1.364 (0.460, 4.040) p=0.5757	7.5% (-18.1%, 33.1%) p=0.5665	0.8444
>= 65 years	44	18 (40.9%)	8	3 (37.5%)	1.091 (0.417, 2.856) p=0.8594	1.154 (0.244, 5.449) p=0.8566	3.4% (-33.1%, 40.0%) p=0.8550	
Sex group								
Male	100	38 (38.0%)	16	6 (37.5%)	1.013 (0.513, 2.001) p=0.9696	1.022 (0.344, 3.037) p=0.9695	0.5% (-25.1%, 26.1%) p=0.9694	0.3755
Female	44	25 (56.8%)	8	3 (37.5%)	1.515 (0.597, 3.844) p=0.3817	2.193 (0.465, 10.339) p=0.3209	19.3% (-17.3%, 55.9%) p=0.3009	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:30:18

TABLE 2.1.1.1: Binary Outcome Analysis: NIS Composite Score achieving a change of < 0 points (improvement) from baseline to week 35 - ITT (as randomized)
Population

Table page 2 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Race group								
white	112	45 (40.2%)	19	8 (42.1%)	0.954 (0.538, 1.694) p=0.8729	0.924 (0.345, 2.475) p=0.8743	-1.9% (-25.9%, 22.1%) p=0.8749	0.2328
other	30	17 (56.7%)	4	1 (25.0%)	2.267 (0.403, 12.734) p=0.3528	3.923 (0.365, 42.202) p=0.2594	31.7% (-14.3%, 77.7%) p=0.1772	
Region group								
North-America	21	12 (57.1%)	5	4 (80.0%)	0.714 (0.402, 1.268) p=0.2504	0.333 (0.032, 3.515) p=0.3607	-22.9% (-63.8%, 18.1%) p=0.2740	0.2953
Europe	54	24 (44.4%)	10	2 (20.0%)	2.222 (0.621, 7.952) p=0.2196	3.200 (0.621, 16.494) p=0.1645	24.4% (-3.7%, 52.6%) p=0.0883	
Rest of World	69	27 (39.1%)	9	3 (33.3%)	1.174 (0.445, 3.096) p=0.7459	1.286 (0.296, 5.580) p=0.7372	5.8% (-27.1%, 38.7%) p=0.7297	
Weight group								
< 65 kg	52	19 (36.5%)	4	2 (50.0%)	0.731 (0.257, 2.075) p=0.5557	0.576 (0.075, 4.426) p=0.5958	-13.5% (-64.2%, 37.3%) p=0.6029	0.3798
>= 65 kg	89	42 (47.2%)	19	7 (36.8%)	1.281 (0.683, 2.401) p=0.4400	1.532 (0.552, 4.252) p=0.4128	10.3% (-13.7%, 34.4%) p=0.3989	

Notes:
Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.
[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.
[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.
All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.
Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.
N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:30:18

TABLE 2.1.1.1: Binary Outcome Analysis: NIS Composite Score achieving a change of < 0 points (improvement) from baseline to week 35 - ITT (as randomized)
Population

Table page 3 of 5.

EPLONTERSEN			INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
NIS at baseline group								
< 50	87	41 (47.1%)	17	7 (41.2%)	1.144 (0.622, 2.107) p=0.6646	1.273 (0.444, 3.652) p=0.6531	5.9% (-19.7%, 31.6%) p=0.6492	0.8981
>=50	57	22 (38.6%)	7	2 (28.6%)	1.351 (0.400, 4.558) p=0.6279	1.571 (0.280, 8.814) p=0.6074	10.0% (-25.7%, 45.8%) p=0.5828	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group								
yes	100	44 (44.0%)	15	6 (40.0%)	1.100 (0.570, 2.124) p=0.7765	1.179 (0.390, 3.562) p=0.7709	4.0% (-22.6%, 30.6%) p=0.7685	0.7988
no	44	19 (43.2%)	9	3 (33.3%)	1.295 (0.484, 3.466) p=0.6062	1.520 (0.336, 6.873) p=0.5865	9.8% (-24.3%, 43.9%) p=0.5713	
V30M Mutation group								
yes	85	34 (40.0%)	16	6 (37.5%)	1.067 (0.538, 2.114) p=0.8533	1.111 (0.369, 3.342) p=0.8513	2.5% (-23.4%, 28.4%) p=0.8500	0.6638
no	59	29 (49.2%)	8	3 (37.5%)	1.311 (0.516, 3.327) p=0.5691	1.611 (0.352, 7.364) p=0.5385	11.7% (-24.2%, 47.5%) p=0.5246	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:30:18

TABLE 2.1.1.1: Binary Outcome Analysis: NIS Composite Score achieving a change of < 0 points (improvement) from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population

Table page 4 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Disease Stage group								
Stage 1	115	53 (46.1%)	18	8 (44.4%)	1.037 (0.596, 1.803) p=0.8977	1.069 (0.393, 2.903) p=0.8965	1.6% (-23.1%, 26.3%) p=0.8963	0.5239
Stage 2	29	10 (34.5%)	6	1 (16.7%)	2.069 (0.323, 13.267) p=0.4432	2.632 (0.269, 25.714) p=0.4054	17.8% (-16.7%, 52.3%) p=0.3111	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL								
yes	100	44 (44.0%)	15	6 (40.0%)	1.100 (0.570, 2.124) p=0.7765	1.179 (0.390, 3.562) p=0.7709	4.0% (-22.6%, 30.6%) p=0.7685	0.7988
no	44	19 (43.2%)	9	3 (33.3%)	1.295 (0.484, 3.466) p=0.6062	1.520 (0.336, 6.873) p=0.5865	9.8% (-24.3%, 43.9%) p=0.5713	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis								
yes	39	15 (38.5%)	7	2 (28.6%)	1.346 (0.391, 4.637) p=0.6376	1.562 (0.268, 9.101) p=0.6196	9.9% (-26.9%, 46.7%) p=0.5982	0.8458
no	105	48 (45.7%)	17	7 (41.2%)	1.110 (0.606, 2.033) p=0.7349	1.203 (0.425, 3.402) p=0.7275	4.5% (-20.7%, 29.8%) p=0.7248	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:30:18

TABLE 2.1.1.1: Binary Outcome Analysis: NIS Composite Score achieving a change of < 0 points (improvement) from baseline to week 35 - ITT (as randomized)
Population

Table page 5 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Cardiomyopathy								
yes	49	19 (38.8%)	9	3 (33.3%)	1.163 (0.433, 3.126) p=0.7643	1.267 (0.283, 5.679) p=0.7575	5.4% (-28.2%, 39.1%) p=0.7515	0.9404
no	95	44 (46.3%)	15	6 (40.0%)	1.158 (0.601, 2.232) p=0.6616	1.294 (0.427, 3.923) p=0.6486	6.3% (-20.4%, 33.1%) p=0.6434	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:30:18

TABLE 2.1.1.2: Binary Outcome Analysis: NIS Composite Score with a change of > 0 points (deterioration) from baseline to week 35 - ITT (as randomized)
Population

Table page 1 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI) p-value	OR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value	
Overall								
ITT (as randomized) Population	144	72 (50.0%)	24	10 (41.7%)	1.197 (0.730, 1.964) p=0.4754	1.488 (0.605, 3.657) p=0.3866	10.0% (-12.0%, 32.0%) p=0.3733	--
Age group								
< 65 years	100	48 (48.0%)	16	6 (37.5%)	1.280 (0.658, 2.488) p=0.4666	1.538 (0.520, 4.555) p=0.4367	10.5% (-15.2%, 36.2%) p=0.4226	0.8403
>= 65 years	44	24 (54.5%)	8	4 (50.0%)	1.091 (0.519, 2.295) p=0.8186	1.200 (0.266, 5.419) p=0.8126	4.5% (-33.1%, 42.2%) p=0.8129	
Sex group								
Male	100	55 (55.0%)	16	6 (37.5%)	1.467 (0.760, 2.829) p=0.2532	2.037 (0.688, 6.035) p=0.1992	17.5% (-8.1%, 43.1%) p=0.1811	0.1862
Female	44	17 (38.6%)	8	4 (50.0%)	0.773 (0.352, 1.697) p=0.5206	0.630 (0.139, 2.859) p=0.5490	-11.4% (-48.9%, 26.2%) p=0.5527	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:30:23

TABLE 2.1.1.2: Binary Outcome Analysis: NIS Composite Score with a change of > 0 points (deterioration) from baseline to week 35 - ITT (as randomized)
Population

Table page 2 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Race group								
white	112	59 (52.7%)	19	7 (36.8%)	1.430 (0.774, 2.643) p=0.2540	1.908 (0.700, 5.204) p=0.2068	15.8% (-7.7%, 39.4%) p=0.1880	0.0981
other	30	13 (43.3%)	4	3 (75.0%)	0.578 (0.287, 1.161) p=0.1236	0.255 (0.024, 2.742) p=0.2594	-31.7% (-77.7%, 14.3%) p=0.1772	
Region group								
North-America	21	8 (38.1%)	5	1 (20.0%)	1.905 (0.304, 11.944) p=0.4915	2.462 (0.232, 26.114) p=0.4547	18.1% (-22.7%, 58.8%) p=0.3841	0.8794
Europe	54	25 (46.3%)	10	4 (40.0%)	1.157 (0.514, 2.606) p=0.7241	1.293 (0.327, 5.107) p=0.7138	6.3% (-26.9%, 39.4%) p=0.7097	
Rest of World	69	39 (56.5%)	9	5 (55.6%)	1.017 (0.547, 1.891) p=0.9565	1.040 (0.257, 4.210) p=0.9562	1.0% (-33.5%, 35.5%) p=0.9562	
Weight group								
< 65 kg	52	32 (61.5%)	4	1 (25.0%)	2.462 (0.445, 13.622) p=0.3021	4.800 (0.467, 49.389) p=0.1872	36.5% (-7.9%, 81.0%) p=0.1071	0.1929
>= 65 kg	89	39 (43.8%)	19	8 (42.1%)	1.041 (0.584, 1.854) p=0.8922	1.072 (0.394, 2.922) p=0.8911	1.7% (-22.8%, 26.2%) p=0.8908	

Notes:
Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.
[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.
[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.
All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.
Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.
N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:30:23

TABLE 2.1.1.2: Binary Outcome Analysis: NIS Composite Score with a change of > 0 points (deterioration) from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population

Table page 3 of 5.

EPLONTERSEN			INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
NIS at baseline group								
< 50	87	40 (46.0%)	17	6 (35.3%)	1.303 (0.658, 2.578) p=0.4478	1.560 (0.530, 4.596) p=0.4196	10.7% (-14.3%, 35.7%) p=0.4026	0.6736
>=50	57	32 (56.1%)	7	4 (57.1%)	0.982 (0.497, 1.942) p=0.9594	0.960 (0.197, 4.688) p=0.9598	-1.0% (-39.9%, 37.9%) p=0.9597	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group								
yes	100	53 (53.0%)	15	5 (33.3%)	1.590 (0.759, 3.329) p=0.2188	2.255 (0.719, 7.074) p=0.1632	19.7% (-6.1%, 45.5%) p=0.1349	0.1492
no	44	19 (43.2%)	9	5 (55.6%)	0.777 (0.396, 1.527) p=0.4648	0.608 (0.144, 2.576) p=0.4994	-12.4% (-48.0%, 23.2%) p=0.4958	
V30M Mutation group								
yes	85	45 (52.9%)	16	6 (37.5%)	1.412 (0.727, 2.741) p=0.3084	1.875 (0.625, 5.622) p=0.2619	15.4% (-10.5%, 41.4%) p=0.2442	0.3747
no	59	27 (45.8%)	8	4 (50.0%)	0.915 (0.434, 1.931) p=0.8162	0.844 (0.193, 3.697) p=0.8217	-4.2% (-41.1%, 32.7%) p=0.8220	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:30:23

TABLE 2.1.1.2: Binary Outcome Analysis: NIS Composite Score with a change of > 0 points (deterioration) from baseline to week 35 - ITT (as randomized)
Population

Table page 4 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Disease Stage group								
Stage 1	115	54 (47.0%)	18	6 (33.3%)	1.409 (0.713, 2.785) p=0.3244	1.770 (0.622, 5.040) p=0.2845	13.6% (-10.0%, 37.2%) p=0.2581	0.5567
Stage 2	29	18 (62.1%)	6	4 (66.7%)	0.931 (0.494, 1.754) p=0.8250	0.818 (0.128, 5.233) p=0.8322	-4.6% (-46.2%, 37.1%) p=0.8287	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL								
yes	100	53 (53.0%)	15	5 (33.3%)	1.590 (0.759, 3.329) p=0.2188	2.255 (0.719, 7.074) p=0.1632	19.7% (-6.1%, 45.5%) p=0.1349	0.1492
no	44	19 (43.2%)	9	5 (55.6%)	0.777 (0.396, 1.527) p=0.4648	0.608 (0.144, 2.576) p=0.4994	-12.4% (-48.0%, 23.2%) p=0.4958	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis								
yes	39	21 (53.8%)	7	5 (71.4%)	0.754 (0.434, 1.308) p=0.3151	0.467 (0.081, 2.703) p=0.3951	-17.6% (-54.5%, 19.4%) p=0.3509	0.1455
no	105	51 (48.6%)	17	5 (29.4%)	1.651 (0.771, 3.539) p=0.1971	2.267 (0.746, 6.886) p=0.1489	19.2% (-4.5%, 42.8%) p=0.1127	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:30:23

TABLE 2.1.1.2: Binary Outcome Analysis: NIS Composite Score with a change of > 0 points (deterioration) from baseline to week 35 - ITT (as randomized)
Population

Table page 5 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Cardiomyopathy								
yes	49	26 (53.1%)	9	5 (55.6%)	0.955 (0.503, 1.813) p=0.8883	0.904 (0.217, 3.777) p=0.8904	-2.5% (-37.8%, 32.8%) p=0.8900	0.4710
no	95	46 (48.4%)	15	5 (33.3%)	1.453 (0.690, 3.060) p=0.3261	1.878 (0.597, 5.909) p=0.2815	15.1% (-10.8%, 41.0%) p=0.2533	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:30:23

TABLE 2.1.1.3: Change from baseline (ANCOVA) in NIS Composite Score - ITT (as randomized) Population

Table page 1 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Overall					
Baseline value					
n	144	24			
Mean (SD)	46.3 (29.9)	37.6 (24.4)			
Actual value at week 35					
n	141	19			
Mean (SD)	47.2 (30.8)	37.4 (27.3)			
Change from baseline at week 35					
n	141	19			
Mean (SD)	1.85 (9.65)	1.05 (10.45)			
LS mean change (SE):	2.55 (1.11)	1.54 (2.29)	1.02 (-3.77 ; 5.80)	0.08 (-0.40, 0.56)	-
p-value			0.6759		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:30:25

TABLE 2.1.1.3: Change from baseline (ANCOVA) in NIS Composite Score - ITT (as randomized) Population

Table page 2 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Age group					
< 65 years					
Baseline value					
n	100	16			
Mean (SD)	42.9 (28.9)	35.7 (22.9)			
Actual value at week 35					
n	98	12			
Mean (SD)	42.7 (28.7)	33.4 (24.3)			
Change from baseline at week 35					
n	98	12			
Mean (SD)	1.41 (8.67)	-0.24 (11.63)			
LS mean change (SE):	1.41 (0.99)	-0.24 (2.82)	1.65 (-4.26 ; 7.55)	0.17 (-0.44, 0.77)	0.6846
p-value			0.5827		
>= 65 years					
Baseline value					
n	44	8			
Mean (SD)	54.1 (31.0)	41.5 (28.3)			
Actual value at week 35					
n	43	7			
Mean (SD)	57.3 (33.3)	44.3 (32.6)			
Change from baseline at week 35					
n	43	7			
Mean (SD)	2.87 (11.64)	3.25 (8.41)			
LS mean change (SE):	2.87 (1.49)	3.25 (3.69)	-0.38 (-8.25 ; 7.48)	-0.04 (-0.86, 0.78)	-
p-value			0.9239		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:30:26

TABLE 2.1.1.3: Change from baseline (ANCOVA) in NIS Composite Score - ITT (as randomized) Population

Table page 3 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Sex group					
Male					
Baseline value					
n	100	16			
Mean (SD)	47.1 (30.8)	46.9 (24.8)			
Actual value at week 35					
n	98	12			
Mean (SD)	48.3 (31.4)	49.3 (27.5)			
Change from baseline at week 35					
n	98	12			
Mean (SD)	2.70 (9.27)	2.36 (10.85)			
LS mean change (SE):	2.70 (0.98)	2.36 (2.80)	0.34 (-5.53 ; 6.20)	0.03 (-0.57, 0.64)	0.8722
p-value			0.9102		
Female					
Baseline value					
n	44	8			
Mean (SD)	44.4 (27.9)	18.9 (6.3)			
Actual value at week 35					
n	43	7			
Mean (SD)	44.4 (29.7)	17.0 (8.8)			
Change from baseline at week 35					
n	43	7			
Mean (SD)	-0.08 (10.32)	-1.21 (10.13)			
LS mean change (SE):	-0.08 (1.48)	-1.21 (3.67)	1.13 (-6.69 ; 8.95)	0.11 (-0.71, 0.93)	-
p-value			0.7751		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:30:26

TABLE 2.1.1.3: Change from baseline (ANCOVA) in NIS Composite Score - ITT (as randomized) Population

Table page 4 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Race group					
white					
Baseline value					
n	112	19			
Mean (SD)	44.6 (28.5)	33.6 (24.1)			
Actual value at week 35					
n	109	15			
Mean (SD)	45.4 (28.8)	31.3 (22.9)			
Change from baseline at week 35					
n	109	15			
Mean (SD)	2.10 (10.17)	-0.18 (9.99)			
LS mean change (SE):	2.10 (0.94)	-0.18 (2.54)	2.28 (-3.06 ; 7.63)	0.23 (-0.31, 0.78)	0.2478
p-value			0.4000		
other					
Baseline value					
n	30	4			
Mean (SD)	54.3 (34.3)	54.8 (23.6)			
Actual value at week 35					
n	30	4			
Mean (SD)	55.4 (36.9)	60.5 (33.6)			
Change from baseline at week 35					
n	30	4			
Mean (SD)	1.11 (7.95)	5.66 (12.40)			
LS mean change (SE):	1.11 (1.79)	5.66 (4.91)	-4.55 (-14.88 ; 5.78)	-0.45 (-1.54, 0.64)	-
p-value			0.3858		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:30:26

TABLE 2.1.1.3: Change from baseline (ANCOVA) in NIS Composite Score - ITT (as randomized) Population

Table page 5 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Region group					
North-America					
Baseline value					
n	21	5			
Mean (SD)	27.1 (25.2)	18.8 (14.4)			
Actual value at week 35					
n	21	5			
Mean (SD)	25.8 (25.4)	16.8 (12.3)			
Change from baseline at week 35					
n	21	5			
Mean (SD)	-1.33 (8.14)	-2.00 (8.38)			
LS mean change (SE):	-1.33 (2.12)	-2.00 (4.35)	0.67 (-8.90 ; 10.23)	0.07 (-0.96, 1.09)	0.6482
p-value			0.8906		
Europe					
Baseline value					
n	54	10			
Mean (SD)	41.8 (29.3)	37.2 (25.2)			
Actual value at week 35					
n	52	6			
Mean (SD)	42.0 (28.1)	34.9 (18.4)			
Change from baseline at week 35					
n	52	6			
Mean (SD)	1.50 (8.61)	4.17 (8.94)			
LS mean change (SE):	1.50 (1.35)	4.17 (3.97)	-2.67 (-10.95 ; 5.62)	-0.27 (-1.14, 0.59)	-
p-value			0.5258		
Rest of World					
Baseline value					
n	69	9			
Mean (SD)	55.6 (28.4)	48.5 (23.2)			
Actual value at week 35					
n	68	8			
Mean (SD)	57.7 (30.3)	52.2 (32.1)			
Change from baseline at week 35					
n	68	8			
Mean (SD)	3.10 (10.66)	0.61 (12.98)			
LS mean change (SE):	3.10 (1.18)	0.61 (3.44)	2.50 (-4.69 ; 9.68)	0.25 (-0.49, 1.00)	-
p-value			0.4935		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:30:26

TABLE 2.1.1.3: Change from baseline (ANCOVA) in NIS Composite Score - ITT (as randomized) Population

Table page 6 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Weight group					
< 65 kg					
Baseline value					
n	52	4			
Mean (SD)	53.4 (30.0)	25.1 (9.2)			
Actual value at week 35					
n	51	3			
Mean (SD)	54.5 (31.1)	22.8 (8.3)			
Change from baseline at week 35					
n	51	3			
Mean (SD)	2.24 (9.55)	0.00 (7.86)			
LS mean change (SE):	2.24 (1.36)	0.00 (5.59)	2.24 (-9.13 ; 13.60)	0.23 (-0.97, 1.42)	0.9396
p-value			0.6982		
>= 65 kg					
Baseline value					
n	89	19			
Mean (SD)	42.3 (29.2)	41.4 (25.9)			
Actual value at week 35					
n	87	15			
Mean (SD)	43.3 (30.3)	40.6 (29.9)			
Change from baseline at week 35					
n	87	15			
Mean (SD)	1.88 (9.66)	0.13 (10.49)			
LS mean change (SE):	1.88 (1.04)	0.12 (2.50)	1.75 (-3.60 ; 7.10)	0.18 (-0.38, 0.73)	-
p-value			0.5184		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:30:26

TABLE 2.1.1.3: Change from baseline (ANCOVA) in NIS Composite Score - ITT (as randomized) Population

Table page 7 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by NIS at baseline group					
< 50					
Baseline value					
n	87	17			
Mean (SD)	26.3 (12.4)	23.7 (10.8)			
Actual value at week 35					
n	86	13			
Mean (SD)	27.5 (16.5)	21.3 (11.5)			
Change from baseline at week 35					
n	86	13			
Mean (SD)	1.37 (9.13)	0.00 (9.70)			
LS mean change (SE):	1.37 (1.05)	-0.00 (2.71)	1.37 (-4.37 ; 7.12)	0.14 (-0.45, 0.73)	0.6843
p-value			0.6378		
>=50					
Baseline value					
n	57	7			
Mean (SD)	76.8 (21.8)	71.4 (9.1)			
Actual value at week 35					
n	55	6			
Mean (SD)	77.9 (21.3)	72.3 (15.4)			
Change from baseline at week 35					
n	55	6			
Mean (SD)	2.60 (10.45)	3.31 (12.60)			
LS mean change (SE):	2.60 (1.32)	3.31 (3.99)	-0.71 (-9.01 ; 7.59)	-0.07 (-0.93, 0.79)	-
p-value			0.8660		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:30:26

TABLE 2.1.1.3: Change from baseline (ANCOVA) in NIS Composite Score - ITT (as randomized) Population

Table page 8 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Previous treatment with Tetramer Stabilizer group					
yes					
Baseline value					
n	100	15			
Mean (SD)	47.0 (29.3)	31.2 (21.9)			
Actual value at week 35					
n	99	11			
Mean (SD)	48.6 (31.2)	32.1 (27.6)			
Change from baseline at week 35					
n	99	11			
Mean (SD)	2.39 (10.04)	0.95 (9.81)			
LS mean change (SE):	2.39 (0.98)	0.95 (2.95)	1.43 (-4.71 ; 7.57)	0.15 (-0.48, 0.78)	0.6812
p-value			0.6456		
no					
Baseline value					
n	44	9			
Mean (SD)	44.5 (31.5)	48.4 (25.8)			
Actual value at week 35					
n	42	8			
Mean (SD)	43.7 (30.0)	44.8 (26.9)			
Change from baseline at week 35					
n	42	8			
Mean (SD)	0.59 (8.65)	1.17 (11.97)			
LS mean change (SE):	0.59 (1.51)	1.17 (3.46)	-0.58 (-8.03 ; 6.87)	-0.06 (-0.83, 0.72)	-
p-value			0.8781		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:30:26

TABLE 2.1.1.3: Change from baseline (ANCOVA) in NIS Composite Score - ITT (as randomized) Population

Table page 9 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by V30M Mutation group					
yes					
Baseline value					
n	85	16			
Mean (SD)	45.8 (28.1)	38.8 (22.4)			
Actual value at week 35					
n	83	12			
Mean (SD)	47.1 (28.8)	40.6 (27.9)			
Change from baseline at week 35					
n	83	12			
Mean (SD)	2.17 (10.16)	-0.65 (9.89)			
LS mean change (SE):	2.17 (1.07)	-0.65 (2.82)	2.82 (-3.14 ; 8.78)	0.29 (-0.33, 0.90)	0.2782
p-value			0.3516		
no					
Baseline value					
n	59	8			
Mean (SD)	46.9 (32.6)	35.3 (29.4)			
Actual value at week 35					
n	58	7			
Mean (SD)	47.2 (33.7)	31.9 (27.5)			
Change from baseline at week 35					
n	58	7			
Mean (SD)	1.39 (8.94)	3.95 (11.54)			
LS mean change (SE):	1.39 (1.28)	3.95 (3.69)	-2.55 (-10.28 ; 5.17)	-0.26 (-1.06, 0.54)	-
p-value			0.5145		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:30:26

TABLE 2.1.1.3: Change from baseline (ANCOVA) in NIS Composite Score - ITT (as randomized) Population

Table page 10 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Disease Stage group					
Stage 1					
Baseline value					
n	115	18			
Mean (SD)	37.6 (23.4)	28.3 (19.8)			
Actual value at week 35					
n	113	14			
Mean (SD)	38.6 (24.8)	23.3 (13.3)			
Change from baseline at week 35					
n	113	14			
Mean (SD)	1.66 (9.27)	-1.13 (10.22)			
LS mean change (SE):	1.66 (0.91)	-1.12 (2.60)	2.78 (-2.66 ; 8.22)	0.28 (-0.28, 0.85)	0.1849
p-value			0.3137		
Stage 2					
Baseline value					
n	29	6			
Mean (SD)	80.6 (28.7)	65.6 (12.2)			
Actual value at week 35					
n	28	5			
Mean (SD)	81.6 (28.9)	76.9 (11.6)			
Change from baseline at week 35					
n	28	5			
Mean (SD)	2.63 (11.22)	7.13 (9.45)			
LS mean change (SE):	2.63 (1.84)	7.12 (4.35)	-4.49 (-13.81 ; 4.83)	-0.45 (-1.45, 0.55)	-
p-value			0.3426		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:30:26

TABLE 2.1.1.3: Change from baseline (ANCOVA) in NIS Composite Score - ITT (as randomized) Population

Table page 11 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL					
yes					
Baseline value					
n	100	15			
Mean (SD)	47.0 (29.3)	31.2 (21.9)			
Actual value at week 35					
n	99	11			
Mean (SD)	48.6 (31.2)	32.1 (27.6)			
Change from baseline at week 35					
n	99	11			
Mean (SD)	2.39 (10.04)	0.95 (9.81)			
LS mean change (SE):	2.39 (0.98)	0.95 (2.95)	1.43 (-4.71 ; 7.57)	0.15 (-0.48, 0.78)	0.6812
p-value			0.6456		
no					
Baseline value					
n	44	9			
Mean (SD)	44.5 (31.5)	48.4 (25.8)			
Actual value at week 35					
n	42	8			
Mean (SD)	43.7 (30.0)	44.8 (26.9)			
Change from baseline at week 35					
n	42	8			
Mean (SD)	0.59 (8.65)	1.17 (11.97)			
LS mean change (SE):	0.59 (1.51)	1.17 (3.46)	-0.58 (-8.03 ; 6.87)	-0.06 (-0.83, 0.72)	-
p-value			0.8781		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:30:27

TABLE 2.1.1.3: Change from baseline (ANCOVA) in NIS Composite Score - ITT (as randomized) Population

Table page 12 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTENSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis					
yes					
Baseline value					
n	39	7			
Mean (SD)	60.0 (32.9)	45.5 (26.6)			
Actual value at week 35					
n	38	7			
Mean (SD)	62.0 (34.4)	52.1 (31.4)			
Change from baseline at week 35					
n	38	7			
Mean (SD)	3.26 (10.51)	6.55 (10.75)			
LS mean change (SE):	3.26 (1.57)	6.55 (3.65)	-3.30 (-11.15 ; 4.55)	-0.34 (-1.17, 0.50)	0.1715
p-value			0.4081		
no					
Baseline value					
n	105	17			
Mean (SD)	41.2 (27.2)	34.4 (23.5)			
Actual value at week 35					
n	103	12			
Mean (SD)	41.7 (27.6)	28.9 (21.6)			
Change from baseline at week 35					
n	103	12			
Mean (SD)	1.33 (9.31)	-2.17 (9.23)			
LS mean change (SE):	1.33 (0.95)	-2.17 (2.79)	3.50 (-2.32 ; 9.32)	0.36 (-0.25, 0.97)	-
p-value			0.2368		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:30:27

TABLE 2.1.1.3: Change from baseline (ANCOVA) in NIS Composite Score - ITT (as randomized) Population

Table page 13 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Cardiomyopathy					
yes					
Baseline value					
n	49	9			
Mean (SD)	59.0 (32.1)	46.5 (26.4)			
Actual value at week 35					
n	48	8			
Mean (SD)	60.9 (33.7)	54.1 (29.6)			
Change from baseline at week 35					
n	48	8			
Mean (SD)	2.93 (11.17)	4.80 (11.13)			
LS mean change (SE):	2.93 (1.40)	4.80 (3.44)	-1.87 (-9.20 ; 5.46)	-0.19 (-0.96, 0.58)	0.3174
p-value			0.6150		
no					
Baseline value					
n	95	15			
Mean (SD)	39.7 (26.6)	32.3 (22.3)			
Actual value at week 35					
n	93	11			
Mean (SD)	40.1 (26.8)	25.3 (18.6)			
Change from baseline at week 35					
n	93	11			
Mean (SD)	1.30 (8.78)	-1.68 (9.52)			
LS mean change (SE):	1.30 (1.01)	-1.68 (2.93)	2.98 (-3.14 ; 9.10)	0.30 (-0.33, 0.94)	-
p-value			0.3378		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:30:27

TABLE 2.1.2.1: Binary Outcome Analysis: NIS-Reflexes achieving a change of < 0 points (improvement) from baseline to week 35 - ITT (as randomized)
Population

Table page 1 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Overall								
ITT (as randomized) Population	144	25 (17.4%)	24	6 (25.0%)	0.702 (0.324, 1.521) p=0.3704	0.641 (0.228, 1.803) p=0.3994	-6.9% (-25.2%, 11.3%) p=0.4583	--
Age group								
< 65 years	100	17 (17.0%)	16	3 (18.8%)	0.907 (0.299, 2.746) p=0.8624	0.888 (0.228, 3.456) p=0.8635	-1.8% (-22.2%, 18.7%) p=0.8671	0.3825
>= 65 years	44	8 (18.2%)	8	3 (37.5%)	0.485 (0.163, 1.445) p=0.1940	0.370 (0.073, 1.878) p=0.2305	-19.3% (-54.7%, 16.1%) p=0.2852	
Sex group								
Male	100	15 (15.0%)	16	4 (25.0%)	0.600 (0.228, 1.580) p=0.3012	0.529 (0.151, 1.862) p=0.3216	-10.0% (-32.3%, 12.3%) p=0.3803	0.7287
Female	44	10 (22.7%)	8	2 (25.0%)	0.909 (0.243, 3.397) p=0.8873	0.882 (0.154, 5.071) p=0.8884	-2.3% (-34.7%, 30.2%) p=0.8909	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:30:31

TABLE 2.1.2.1: Binary Outcome Analysis: NIS-Reflexes achieving a change of < 0 points (improvement) from baseline to week 35 - ITT (as randomized)
Population

Table page 2 of 5.

EPLONTERSEN			INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Race group								
white	112	18 (16.1%)	19	3 (15.8%)	1.018 (0.332, 3.124) p=0.9753	1.021 (0.270, 3.870) p=0.9753	0.3% (-17.5%, 18.0%) p=0.9752	0.0402*
other	30	6 (20.0%)	4	3 (75.0%)	0.267 (0.107, 0.664) p=0.0045	0.083 (0.007, 0.950) p=0.0454	-55.0% (-99.8%, -10.2%) p=0.0161	
Region group								
North-America	21	3 (14.3%)	5	2 (40.0%)	0.357 (0.080, 1.601) p=0.1785	0.250 (0.029, 2.183) p=0.2099	-25.7% (-71.2%, 19.8%) p=0.2677	0.5787
Europe	54	12 (22.2%)	10	2 (20.0%)	1.111 (0.292, 4.228) p=0.8772	1.143 (0.214, 6.114) p=0.8760	2.2% (-24.9%, 29.4%) p=0.8726	
Rest of World	69	10 (14.5%)	9	2 (22.2%)	0.652 (0.169, 2.516) p=0.5349	0.593 (0.107, 3.275) p=0.5491	-7.7% (-36.1%, 20.7%) p=0.5938	
Weight group								
< 65 kg	52	11 (21.2%)	4	1 (25.0%)	0.846 (0.143, 5.001) p=0.8538	0.805 (0.076, 8.516) p=0.8569	-3.8% (-47.7%, 40.0%) p=0.8635	0.7549
>= 65 kg	89	12 (13.5%)	19	5 (26.3%)	0.512 (0.205, 1.283) p=0.1534	0.436 (0.133, 1.432) p=0.1715	-12.8% (-33.9%, 8.2%) p=0.2318	

Notes:
Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.
[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.
[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.
All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.
Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.
N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:30:31

TABLE 2.1.2.1: Binary Outcome Analysis: NIS-Reflexes achieving a change of < 0 points (improvement) from baseline to week 35 - ITT (as randomized)
Population

Table page 3 of 5.

EPLONTERSEN			INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
NIS at baseline group								
< 50	87	16 (18.4%)	17	4 (23.5%)	0.782 (0.298, 2.051) p=0.6166	0.732 (0.211, 2.544) p=0.6239	-5.1% (-26.9%, 16.6%) p=0.6433	0.7158
>=50	57	9 (15.8%)	7	2 (28.6%)	0.553 (0.148, 2.060) p=0.3770	0.469 (0.078, 2.801) p=0.4061	-12.8% (-47.6%, 22.0%) p=0.4713	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group								
yes	100	17 (17.0%)	15	3 (20.0%)	0.850 (0.283, 2.556) p=0.7723	0.819 (0.208, 3.219) p=0.7753	-3.0% (-24.5%, 18.5%) p=0.7849	0.5312
no	44	8 (18.2%)	9	3 (33.3%)	0.545 (0.179, 1.666) p=0.2873	0.444 (0.091, 2.165) p=0.3155	-15.2% (-48.0%, 17.7%) p=0.3658	
V30M Mutation group								
yes	85	15 (17.6%)	16	3 (18.8%)	0.941 (0.308, 2.881) p=0.9154	0.929 (0.235, 3.668) p=0.9158	-1.1% (-21.9%, 19.7%) p=0.9171	0.3325
no	59	10 (16.9%)	8	3 (37.5%)	0.452 (0.157, 1.302) p=0.1413	0.340 (0.070, 1.659) p=0.1823	-20.6% (-55.4%, 14.3%) p=0.2483	

Notes:
Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.
[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.
[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.
All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.
Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.
N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:30:31

TABLE 2.1.2.1: Binary Outcome Analysis: NIS-Reflexes achieving a change of < 0 points (improvement) from baseline to week 35 - ITT (as randomized)
Population

Table page 4 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Disease Stage group								
Stage 1	115	17 (14.8%)	18	4 (22.2%)	0.665 (0.252, 1.754) p=0.4098	0.607 (0.178, 2.066) p=0.4245	-7.4% (-27.7%, 12.8%) p=0.4720	0.9796
Stage 2	29	8 (27.6%)	6	2 (33.3%)	0.828 (0.231, 2.965) p=0.7713	0.762 (0.116, 5.006) p=0.7771	-5.7% (-46.8%, 35.3%) p=0.7839	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL								
yes	100	17 (17.0%)	15	3 (20.0%)	0.850 (0.283, 2.556) p=0.7723	0.819 (0.208, 3.219) p=0.7753	-3.0% (-24.5%, 18.5%) p=0.7849	0.5312
no	44	8 (18.2%)	9	3 (33.3%)	0.545 (0.179, 1.666) p=0.2873	0.444 (0.091, 2.165) p=0.3155	-15.2% (-48.0%, 17.7%) p=0.3658	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis								
yes	39	9 (23.1%)	7	2 (28.6%)	0.808 (0.219, 2.975) p=0.7482	0.750 (0.124, 4.542) p=0.7542	-5.5% (-41.5%, 30.5%) p=0.7647	0.9219
no	105	16 (15.2%)	17	4 (23.5%)	0.648 (0.246, 1.706) p=0.3793	0.584 (0.169, 2.020) p=0.3959	-8.3% (-29.6%, 13.0%) p=0.4456	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:30:31

TABLE 2.1.2.1: Binary Outcome Analysis: NIS-Reflexes achieving a change of < 0 points (improvement) from baseline to week 35 - ITT (as randomized)
Population

Table page 5 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Cardiomyopathy								
yes	49	10 (20.4%)	9	3 (33.3%)	0.612 (0.209, 1.797) p=0.3718	0.513 (0.109, 2.417) p=0.3985	-12.9% (-45.7%, 19.9%) p=0.4399	0.6425
no	95	15 (15.8%)	15	3 (20.0%)	0.789 (0.259, 2.404) p=0.6774	0.750 (0.189, 2.982) p=0.6829	-4.2% (-25.7%, 17.3%) p=0.7015	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:30:31

TABLE 2.1.2.2: Binary Outcome Analysis: NIS-Reflexes with a change of > 0 points (deterioration) from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population
Table page 1 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI) p=0.2641	OR (95% CI) p=0.2449	RD (95% CI) p=0.2817	
Overall								
ITT (as randomized) Population	144	54 (37.5%)	24	6 (25.0%)	1.503 (0.735, 3.073) p=0.2641	1.812 (0.665, 4.936) p=0.2449	9.7% (-7.9%, 27.3%) p=0.2817	--
Age group								
< 65 years	100	36 (36.0%)	16	5 (31.3%)	1.152 (0.532, 2.494) p=0.7195	1.238 (0.398, 3.843) p=0.7125	4.7% (-19.8%, 29.3%) p=0.7049	0.2365
>= 65 years	44	18 (40.9%)	8	1 (12.5%)	3.273 (0.506, 21.180) p=0.2134	4.846 (0.548, 42.861) p=0.1559	28.4% (1.3%, 55.5%) p=0.0402	
Sex group								
Male	100	40 (40.0%)	16	3 (18.8%)	2.133 (0.748, 6.083) p=0.1564	2.889 (0.774, 10.788) p=0.1145	21.3% (-0.1%, 42.6%) p=0.0516	0.1871
Female	44	14 (31.8%)	8	3 (37.5%)	0.848 (0.314, 2.292) p=0.7459	0.778 (0.163, 3.722) p=0.7531	-5.7% (-41.9%, 30.6%) p=0.7588	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:30:36

TABLE 2.1.2.2: Binary Outcome Analysis: NIS-Reflexes with a change of > 0 points (deterioration) from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population
Table page 2 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Race group								
white	112	41 (36.6%)	19	6 (31.6%)	1.159 (0.573, 2.347) p=0.6814	1.251 (0.442, 3.543) p=0.6731	5.0% (5.0%, 5.0%) p=.	0.2143
other	30	13 (43.3%)	4	0 (0.0%)	4.355* (0.305, 62.254) p=0.2783	6.943* (0.343, 140.398) p=0.2066	43.3% (43.3%, 43.3%) p=.	
Region group								
North-America	21	6 (28.6%)	5	0 (0.0%)	3.545* (0.231, 54.423) p=0.3637	4.613* (0.221, 96.095) p=0.3237	28.6% (28.6%, 28.6%) p=.	0.3709
Europe	54	18 (33.3%)	10	4 (40.0%)	0.833 (0.357, 1.945) p=0.6733	0.750 (0.188, 2.999) p=0.6841	-6.7% (-6.7%, -6.7%) p=.	
Rest of World	69	30 (43.5%)	9	2 (22.2%)	1.957 (0.560, 6.839) p=0.2932	2.692 (0.521, 13.907) p=0.2371	21.3% (21.3%, 21.3%) p=.	
Weight group								
< 65 kg	52	23 (44.2%)	4	2 (50.0%)	0.885 (0.317, 2.469) p=0.8149	0.793 (0.104, 6.069) p=0.8233	-5.8% (-56.6%, 45.1%) p=0.8239	0.4187
>= 65 kg	89	31 (34.8%)	19	3 (15.8%)	2.206 (0.752, 6.474) p=0.1498	2.851 (0.771, 10.543) p=0.1165	19.0% (-0.1%, 38.2%) p=0.0513	

Notes:
Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.
[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.
[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.
All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.
Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.
N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:30:36

TABLE 2.1.2.2: Binary Outcome Analysis: NIS-Reflexes with a change of > 0 points (deterioration) from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population
Table page 3 of 5.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
NIS at baseline group									
< 50	87	32 (36.8%)	17	5 (29.4%)	1.251 (0.570, 2.745) p=0.5773	1.396 (0.451, 4.325) p=0.5627	7.4% (-16.5%, 31.3%) p=0.5458	0.4111	
>=50	57	22 (38.6%)	7	1 (14.3%)	2.702 (0.427, 17.078) p=0.2908	3.771 (0.425, 33.468) p=0.2334	24.3% (-4.5%, 53.1%) p=0.0985		
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	39 (39.0%)	15	4 (26.7%)	1.462 (0.610, 3.506) p=0.3941	1.758 (0.523, 5.913) p=0.3618	12.3% (-12.0%, 36.7%) p=0.3205	0.9455	
no	44	15 (34.1%)	9	2 (22.2%)	1.534 (0.423, 5.570) p=0.5154	1.810 (0.334, 9.817) p=0.4914	11.9% (-18.7%, 42.4%) p=0.4465		
V30M Mutation group									
yes	85	31 (36.5%)	16	5 (31.3%)	1.167 (0.535, 2.543) p=0.6975	1.263 (0.402, 3.971) p=0.6896	5.2% (-19.7%, 30.1%) p=0.6813	0.2851	
no	59	23 (39.0%)	8	1 (12.5%)	3.119 (0.485, 20.052) p=0.2310	4.472 (0.516, 38.765) p=0.1740	26.5% (0.4%, 52.6%) p=0.0465		

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:30:36

TABLE 2.1.2.2: Binary Outcome Analysis: NIS-Reflexes with a change of > 0 points (deterioration) from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population
Table page 4 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Disease Stage group								
Stage 1	115	48 (41.7%)	18	5 (27.8%)	1.503 (0.692, 3.263) p=0.3035	1.863 (0.623, 5.573) p=0.2660	14.0% (-8.6%, 36.5%) p=0.2253	0.5182
Stage 2	29	6 (20.7%)	6	1 (16.7%)	1.241 (0.181, 8.517) p=0.8258	1.304 (0.127, 13.372) p=0.8230	4.0% (-29.2%, 37.3%) p=0.8126	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL								
yes	100	39 (39.0%)	15	4 (26.7%)	1.462 (0.610, 3.506) p=0.3941	1.758 (0.523, 5.913) p=0.3618	12.3% (-12.0%, 36.7%) p=0.3205	0.9455
no	44	15 (34.1%)	9	2 (22.2%)	1.534 (0.423, 5.570) p=0.5154	1.810 (0.334, 9.817) p=0.4914	11.9% (-18.7%, 42.4%) p=0.4465	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis								
yes	39	13 (33.3%)	7	2 (28.6%)	1.167 (0.333, 4.083) p=0.8094	1.250 (0.213, 7.337) p=0.8048	4.8% (-31.8%, 41.4%) p=0.7987	0.5915
no	105	41 (39.0%)	17	4 (23.5%)	1.660 (0.682, 4.040) p=0.2645	2.082 (0.635, 6.825) p=0.2260	15.5% (-6.7%, 37.7%) p=0.1710	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:30:36

TABLE 2.1.2.2: Binary Outcome Analysis: NIS-Reflexes with a change of > 0 points (deterioration) from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population
Table page 5 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Cardiomyopathy								
yes	49	17 (34.7%)	9	2 (22.2%)	1.561 (0.434, 5.622) p=0.4956	1.859 (0.347, 9.956) p=0.4688	12.5% (-17.8%, 42.7%) p=0.4191	0.9749
no	95	37 (38.9%)	15	4 (26.7%)	1.461 (0.608, 3.508) p=0.3968	1.754 (0.520, 5.921) p=0.3651	12.3% (-12.2%, 36.7%) p=0.3246	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:30:36

TABLE 2.1.2.3: Change from baseline (ANCOVA) in NIS-Reflexes - ITT (as randomized) Population

Table page 1 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Overall					
Baseline value					
n	144	24			
Mean (SD)	9.0 (6.4)	8.4 (7.3)			
Actual value at week 35					
n	141	19			
Mean (SD)	9.3 (6.3)	8.9 (8.0)			
Change from baseline at week 35					
n	141	19			
Mean (SD)	0.54 (3.12)	0.16 (2.06)			
LS mean change (SE):	0.23 (0.32)	-0.08 (0.69)	0.31 (-1.11 ; 1.73)	0.08 (-0.40, 0.57)	-
p-value			0.6660		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:30:39

TABLE 2.1.2.3: Change from baseline (ANCOVA) in NIS-Reflexes - ITT (as randomized) Population

Table page 2 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Age group					
< 65 years					
Baseline value					
n	100	16			
Mean (SD)	8.2 (6.1)	8.3 (7.3)			
Actual value at week 35					
n	98	12			
Mean (SD)	8.6 (6.2)	9.2 (8.1)			
Change from baseline at week 35					
n	98	12			
Mean (SD)	0.60 (2.35)	0.54 (2.22)			
LS mean change (SE):	0.60 (0.31)	0.54 (0.87)	0.06 (-1.77 ; 1.89)	0.02 (-0.59, 0.62)	0.5870
p-value			0.9525		
>= 65 years					
Baseline value					
n	44	8			
Mean (SD)	10.7 (6.7)	8.4 (7.9)			
Actual value at week 35					
n	43	7			
Mean (SD)	11.0 (6.4)	8.6 (8.4)			
Change from baseline at week 35					
n	43	7			
Mean (SD)	0.40 (4.43)	-0.50 (1.68)			
LS mean change (SE):	0.40 (0.46)	-0.50 (1.14)	0.90 (-1.54 ; 3.33)	0.29 (-0.53, 1.11)	-
p-value			0.4694		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:30:39

TABLE 2.1.2.3: Change from baseline (ANCOVA) in NIS-Reflexes - ITT (as randomized) Population

Table page 3 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Sex group					
Male					
Baseline value					
n	100	16			
Mean (SD)	9.1 (6.5)	11.6 (6.8)			
Actual value at week 35					
n	98	12			
Mean (SD)	9.6 (6.3)	13.2 (7.0)			
Change from baseline at week 35					
n	98	12			
Mean (SD)	0.71 (2.80)	0.33 (2.26)			
LS mean change (SE):	0.71 (0.31)	0.33 (0.87)	0.38 (-1.45 ; 2.20)	0.12 (-0.48, 0.73)	0.9517
p-value			0.6850		
Female					
Baseline value					
n	44	8			
Mean (SD)	8.7 (6.3)	1.9 (2.5)			
Actual value at week 35					
n	43	7			
Mean (SD)	8.7 (6.4)	1.7 (2.1)			
Change from baseline at week 35					
n	43	7			
Mean (SD)	0.14 (3.75)	-0.14 (1.77)			
LS mean change (SE):	0.14 (0.46)	-0.14 (1.14)	0.28 (-2.15 ; 2.72)	0.09 (-0.73, 0.91)	-
p-value			0.8191		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:30:39

TABLE 2.1.2.3: Change from baseline (ANCOVA) in NIS-Reflexes - ITT (as randomized) Population

Table page 4 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Race group					
white					
Baseline value					
n	112	19			
Mean (SD)	8.1 (6.3)	7.0 (6.8)			
Actual value at week 35					
n	109	15			
Mean (SD)	8.2 (5.8)	7.5 (7.8)			
Change from baseline at week 35					
n	109	15			
Mean (SD)	0.37 (3.12)	0.63 (2.00)			
LS mean change (SE):	0.37 (0.29)	0.63 (0.78)	-0.27 (-1.90 ; 1.37)	-0.09 (-0.63, 0.46)	0.0837
p-value			0.7485		
other					
Baseline value					
n	30	4			
Mean (SD)	12.3 (5.8)	16.1 (5.8)			
Actual value at week 35					
n	30	4			
Mean (SD)	13.6 (6.6)	14.5 (6.5)			
Change from baseline at week 35					
n	30	4			
Mean (SD)	1.25 (3.12)	-1.63 (1.11)			
LS mean change (SE):	1.25 (0.55)	-1.62 (1.51)	2.87 (-0.29 ; 6.04)	0.93 (-0.18, 2.04)	-
p-value			0.0748		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:30:39

TABLE 2.1.2.3: Change from baseline (ANCOVA) in NIS-Reflexes - ITT (as randomized) Population

Table page 5 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Region group					
North-America					
Baseline value					
n	21	5			
Mean (SD)	4.5 (5.6)	4.9 (8.5)			
Actual value at week 35					
n	21	5			
Mean (SD)	5.3 (5.9)	4.0 (7.9)			
Change from baseline at week 35					
n	21	5			
Mean (SD)	0.76 (2.74)	-0.90 (1.24)			
LS mean change (SE):	0.76 (0.66)	-0.90 (1.35)	1.66 (-1.31 ; 4.63)	0.53 (-0.51, 1.57)	0.2930
p-value			0.2708		
Europe					
Baseline value					
n	54	10			
Mean (SD)	8.5 (6.4)	9.0 (6.6)			
Actual value at week 35					
n	52	6			
Mean (SD)	8.3 (5.9)	11.0 (8.0)			
Change from baseline at week 35					
n	52	6			
Mean (SD)	0.09 (3.17)	1.33 (2.73)			
LS mean change (SE):	0.09 (0.42)	1.33 (1.23)	-1.25 (-3.82 ; 1.33)	-0.41 (-1.27, 0.46)	-
p-value			0.3401		
Rest of World					
Baseline value					
n	69	9			
Mean (SD)	10.7 (6.0)	9.6 (7.8)			
Actual value at week 35					
n	68	8			
Mean (SD)	11.3 (6.0)	10.5 (7.6)			
Change from baseline at week 35					
n	68	8			
Mean (SD)	0.81 (3.19)	-0.06 (1.61)			
LS mean change (SE):	0.81 (0.37)	-0.06 (1.07)	0.87 (-1.36 ; 3.10)	0.29 (-0.46, 1.03)	-
p-value			0.4417		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:30:39

TABLE 2.1.2.3: Change from baseline (ANCOVA) in NIS-Reflexes - ITT (as randomized) Population

Table page 6 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Weight group					
< 65 kg					
Baseline value					
n	52	4			
Mean (SD)	10.3 (6.3)	3.6 (3.4)			
Actual value at week 35					
n	51	3			
Mean (SD)	10.2 (6.2)	4.3 (2.5)			
Change from baseline at week 35					
n	51	3			
Mean (SD)	0.09 (3.87)	0.83 (1.61)			
LS mean change (SE):	0.09 (0.42)	0.83 (1.72)	-0.75 (-4.24 ; 2.75)	-0.25 (-1.44, 0.95)	0.3091
p-value			0.6744		
>= 65 kg					
Baseline value					
n	89	19			
Mean (SD)	8.3 (6.4)	9.1 (7.7)			
Actual value at week 35					
n	87	15			
Mean (SD)	9.0 (6.4)	9.1 (8.2)			
Change from baseline at week 35					
n	87	15			
Mean (SD)	0.89 (2.56)	-0.37 (1.49)			
LS mean change (SE):	0.89 (0.32)	-0.37 (0.77)	1.25 (-0.39 ; 2.90)	0.42 (-0.14, 0.97)	-
p-value			0.1350		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:30:39

TABLE 2.1.2.3: Change from baseline (ANCOVA) in NIS-Reflexes - ITT (as randomized) Population

Table page 7 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by NIS at baseline group					
< 50					
Baseline value					
n	87	17			
Mean (SD)	5.8 (4.9)	5.1 (5.9)			
Actual value at week 35					
n	86	13			
Mean (SD)	6.3 (5.1)	5.8 (7.3)			
Change from baseline at week 35					
n	86	13			
Mean (SD)	0.63 (2.63)	0.35 (2.32)			
LS mean change (SE):	0.63 (0.33)	0.35 (0.84)	0.29 (-1.49 ; 2.07)	0.09 (-0.50, 0.68)	0.8284
p-value			0.7503		
>=50					
Baseline value					
n	57	7			
Mean (SD)	13.8 (5.2)	16.2 (3.7)			
Actual value at week 35					
n	55	6			
Mean (SD)	14.0 (5.2)	15.8 (4.0)			
Change from baseline at week 35					
n	55	6			
Mean (SD)	0.38 (3.77)	-0.25 (1.41)			
LS mean change (SE):	0.38 (0.41)	-0.25 (1.24)	0.63 (-1.94 ; 3.21)	0.21 (-0.66, 1.07)	-
p-value			0.6285		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:30:39

TABLE 2.1.2.3: Change from baseline (ANCOVA) in NIS-Reflexes - ITT (as randomized) Population

Table page 8 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Previous treatment with Tetramer Stabilizer group					
yes					
Baseline value					
n	100	15			
Mean (SD)	8.8 (6.2)	5.8 (5.5)			
Actual value at week 35					
n	99	11			
Mean (SD)	9.4 (6.3)	6.7 (6.9)			
Change from baseline at week 35					
n	99	11			
Mean (SD)	0.68 (2.72)	0.41 (2.28)			
LS mean change (SE):	0.68 (0.30)	0.41 (0.91)	0.27 (-1.63 ; 2.17)	0.09 (-0.54, 0.72)	0.9357
p-value			0.7812		
no					
Baseline value					
n	44	9			
Mean (SD)	9.4 (6.9)	12.7 (8.2)			
Actual value at week 35					
n	42	8			
Mean (SD)	9.2 (6.5)	12.0 (8.8)			
Change from baseline at week 35					
n	42	8			
Mean (SD)	0.20 (3.91)	-0.19 (1.79)			
LS mean change (SE):	0.20 (0.47)	-0.19 (1.07)	0.39 (-1.92 ; 2.70)	0.13 (-0.65, 0.90)	-
p-value			0.7389		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:30:39

TABLE 2.1.2.3: Change from baseline (ANCOVA) in NIS-Reflexes - ITT (as randomized) Population

Table page 9 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by V30M Mutation group					
yes					
Baseline value					
n	85	16			
Mean (SD)	7.7 (5.7)	7.4 (7.0)			
Actual value at week 35					
n	83	12			
Mean (SD)	7.8 (5.4)	8.8 (7.5)			
Change from baseline at week 35					
n	83	12			
Mean (SD)	0.36 (2.73)	0.33 (1.44)			
LS mean change (SE):	0.36 (0.33)	0.33 (0.87)	0.03 (-1.82 ; 1.88)	0.01 (-0.60, 0.62)	0.5577
p-value			0.9761		
no					
Baseline value					
n	59	8			
Mean (SD)	10.8 (6.9)	10.3 (8.2)			
Actual value at week 35					
n	58	7			
Mean (SD)	11.4 (7.0)	9.1 (9.4)			
Change from baseline at week 35					
n	58	7			
Mean (SD)	0.78 (3.61)	-0.14 (2.95)			
LS mean change (SE):	0.78 (0.40)	-0.14 (1.14)	0.93 (-1.47 ; 3.32)	0.30 (-0.50, 1.10)	-
p-value			0.4452		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:30:39

TABLE 2.1.2.3: Change from baseline (ANCOVA) in NIS-Reflexes - ITT (as randomized) Population

Table page 10 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Disease Stage group					
Stage 1					
Baseline value					
n	115	18			
Mean (SD)	7.6 (5.6)	6.3 (6.5)			
Actual value at week 35					
n	113	14			
Mean (SD)	8.3 (5.8)	6.2 (7.2)			
Change from baseline at week 35					
n	113	14			
Mean (SD)	0.87 (2.66)	0.32 (2.23)			
LS mean change (SE):	0.87 (0.28)	0.32 (0.79)	0.55 (-1.11 ; 2.21)	0.18 (-0.38, 0.75)	0.5212
p-value			0.5135		
Stage 2					
Baseline value					
n	29	6			
Mean (SD)	14.6 (6.2)	14.8 (6.3)			
Actual value at week 35					
n	28	5			
Mean (SD)	13.6 (6.8)	16.6 (4.0)			
Change from baseline at week 35					
n	28	5			
Mean (SD)	-0.82 (4.33)	-0.30 (1.57)			
LS mean change (SE):	-0.82 (0.56)	-0.30 (1.33)	-0.52 (-3.37 ; 2.32)	-0.17 (-1.16, 0.82)	-
p-value			0.7177		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:30:40

TABLE 2.1.2.3: Change from baseline (ANCOVA) in NIS-Reflexes - ITT (as randomized) Population

Table page 11 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL					
yes					
Baseline value					
n	100	15			
Mean (SD)	8.8 (6.2)	5.8 (5.5)			
Actual value at week 35					
n	99	11			
Mean (SD)	9.4 (6.3)	6.7 (6.9)			
Change from baseline at week 35					
n	99	11			
Mean (SD)	0.68 (2.72)	0.41 (2.28)			
LS mean change (SE):	0.68 (0.30)	0.41 (0.91)	0.27 (-1.63 ; 2.17)	0.09 (-0.54, 0.72)	0.9357
p-value			0.7812		
no					
Baseline value					
n	44	9			
Mean (SD)	9.4 (6.9)	12.7 (8.2)			
Actual value at week 35					
n	42	8			
Mean (SD)	9.2 (6.5)	12.0 (8.8)			
Change from baseline at week 35					
n	42	8			
Mean (SD)	0.20 (3.91)	-0.19 (1.79)			
LS mean change (SE):	0.20 (0.47)	-0.19 (1.07)	0.39 (-1.92 ; 2.70)	0.13 (-0.65, 0.90)	-
p-value			0.7389		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:30:40

TABLE 2.1.2.3: Change from baseline (ANCOVA) in NIS-Reflexes - ITT (as randomized) Population

Table page 12 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis					
yes					
Baseline value					
n	39	7			
Mean (SD)	14.0 (5.4)	13.8 (6.3)			
Actual value at week 35					
n	38	7			
Mean (SD)	13.9 (6.0)	14.4 (6.4)			
Change from baseline at week 35					
n	38	7			
Mean (SD)	0.00 (3.36)	0.64 (2.81)			
LS mean change (SE):	0.00 (0.49)	0.64 (1.14)	-0.64 (-3.09 ; 1.81)	-0.21 (-1.04, 0.62)	0.3328
p-value			0.6051		
no					
Baseline value					
n	105	17			
Mean (SD)	7.1 (5.7)	6.1 (6.7)			
Actual value at week 35					
n	103	12			
Mean (SD)	7.6 (5.6)	5.8 (7.2)			
Change from baseline at week 35					
n	103	12			
Mean (SD)	0.73 (3.02)	-0.13 (1.54)			
LS mean change (SE):	0.73 (0.30)	-0.12 (0.87)	0.86 (-0.96 ; 2.68)	0.28 (-0.32, 0.89)	-
p-value			0.3526		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:30:40

TABLE 2.1.2.3: Change from baseline (ANCOVA) in NIS-Reflexes - ITT (as randomized) Population

Table page 13 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Cardiomyopathy					
yes					
Baseline value					
n	49	9			
Mean (SD)	13.2 (5.9)	13.7 (6.3)			
Actual value at week 35					
n	48	8			
Mean (SD)	13.0 (6.2)	14.9 (6.0)			
Change from baseline at week 35					
n	48	8			
Mean (SD)	-0.07 (3.92)	0.38 (2.71)			
LS mean change (SE):	-0.07 (0.43)	0.37 (1.06)	-0.45 (-2.72 ; 1.82)	-0.15 (-0.91, 0.62)	0.3870
p-value			0.6969		
no					
Baseline value					
n	95	15			
Mean (SD)	6.8 (5.4)	5.2 (6.1)			
Actual value at week 35					
n	93	11			
Mean (SD)	7.4 (5.5)	4.6 (6.3)			
Change from baseline at week 35					
n	93	11			
Mean (SD)	0.85 (2.58)	0.00 (1.55)			
LS mean change (SE):	0.85 (0.31)	0.00 (0.91)	0.85 (-1.04 ; 2.74)	0.28 (-0.35, 0.91)	-
p-value			0.3768		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:30:40

TABLE 2.1.3.1: Binary Outcome Analysis: NIS-Weakness achieving a change of < 0 points (improvement) from baseline to week 35 - ITT (as randomized)
Population

Table page 1 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Overall								
ITT (as randomized) Population	144	59 (41.0%)	24	6 (25.0%)	1.465 (0.707, 3.035) p=0.3041	1.774 (0.652, 4.826) p=0.2613	13.1% (-6.2%, 32.4%) p=0.1827	--
Age group								
< 65 years	100	42 (42.0%)	16	4 (25.0%)	1.680 (0.697, 4.048) p=0.2476	2.172 (0.655, 7.207) p=0.2048	17.0% (-6.3%, 40.3%) p=0.1530	0.8442
>= 65 years	44	17 (38.6%)	8	2 (25.0%)	1.545 (0.440, 5.430) p=0.4972	1.889 (0.341, 10.459) p=0.4664	13.6% (-19.6%, 46.9%) p=0.4219	
Sex group								
Male	100	35 (35.0%)	16	4 (25.0%)	1.400 (0.575, 3.408) p=0.4586	1.615 (0.485, 5.384) p=0.4349	10.0% (-13.2%, 33.2%) p=0.3979	0.2810
Female	44	24 (54.5%)	8	2 (25.0%)	2.182 (0.638, 7.466) p=0.2139	3.600 (0.653, 19.840) p=0.1413	29.5% (-3.9%, 63.0%) p=0.0831	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:30:44

TABLE 2.1.3.1: Binary Outcome Analysis: NIS-Weakness achieving a change of < 0 points (improvement) from baseline to week 35 - ITT (as randomized)
Population

Table page 2 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Race group								
white	112	43 (38.4%)	19	5 (26.3%)	1.459 (0.663, 3.209) p=0.3476	1.745 (0.587, 5.189) p=0.3167	12.1% (-9.7%, 33.8%) p=0.2765	0.4873
other	30	16 (53.3%)	4	1 (25.0%)	2.133 (0.378, 12.034) p=0.3907	3.429 (0.319, 36.828) p=0.3091	28.3% (-17.7%, 74.4%) p=0.2277	
Region group								
North-America	21	11 (52.4%)	5	2 (40.0%)	1.310 (0.415, 4.129) p=0.6453	1.650 (0.227, 11.993) p=0.6207	12.4% (-35.6%, 60.3%) p=0.6129	0.8918
Europe	54	18 (33.3%)	10	1 (10.0%)	3.333 (0.500, 22.225) p=0.2136	4.500 (0.528, 38.326) p=0.1688	23.3% (0.9%, 45.8%) p=0.0416	
Rest of World	69	30 (43.5%)	9	3 (33.3%)	1.304 (0.498, 3.414) p=0.5884	1.538 (0.355, 6.660) p=0.5645	10.1% (-22.8%, 43.1%) p=0.5461	
Weight group								
< 65 kg	52	18 (34.6%)	4	1 (25.0%)	1.385 (0.244, 7.873) p=0.7136	1.588 (0.154, 16.392) p=0.6977	9.6% (-34.7%, 54.0%) p=0.6710	0.6329
>= 65 kg	89	40 (44.9%)	19	5 (26.3%)	1.708 (0.778, 3.751) p=0.1824	2.286 (0.758, 6.889) p=0.1419	18.6% (-3.7%, 41.0%) p=0.1021	

Notes:
Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.
[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.
[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.
All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.
Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.
N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:30:44

TABLE 2.1.3.1: Binary Outcome Analysis: NIS-Weakness achieving a change of < 0 points (improvement) from baseline to week 35 - ITT (as randomized)
Population

Table page 3 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
NIS at baseline group								
< 50	87	34 (39.1%)	17	4 (23.5%)	1.661 (0.678, 4.070) p=0.2672	2.085 (0.628, 6.926) p=0.2303	15.6% (-7.1%, 38.2%) p=0.1779	0.9655
>=50	57	25 (43.9%)	7	2 (28.6%)	1.535 (0.459, 5.135) p=0.4867	1.953 (0.349, 10.921) p=0.4459	15.3% (-20.6%, 51.1%) p=0.4034	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group								
yes	100	39 (39.0%)	15	3 (20.0%)	1.950 (0.688, 5.525) p=0.2088	2.557 (0.678, 9.645) p=0.1656	19.0% (-3.4%, 41.4%) p=0.0962	0.8190
no	44	20 (45.5%)	9	3 (33.3%)	1.364 (0.512, 3.630) p=0.5346	1.667 (0.369, 7.526) p=0.5066	12.1% (-22.0%, 46.3%) p=0.4864	
V30M Mutation group								
yes	85	32 (37.6%)	16	5 (31.3%)	1.205 (0.554, 2.619) p=0.6383	1.328 (0.423, 4.172) p=0.6269	6.4% (-18.5%, 31.3%) p=0.6151	0.1685
no	59	27 (45.8%)	8	1 (12.5%)	3.661 (0.573, 23.384) p=0.1702	5.906 (0.683, 51.059) p=0.1066	33.3% (7.1%, 59.5%) p=0.0129	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:30:44

TABLE 2.1.3.1: Binary Outcome Analysis: NIS-Weakness achieving a change of < 0 points (improvement) from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population

Table page 4 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Disease Stage group								
Stage 1	115	48 (41.7%)	18	5 (27.8%)	1.503 (0.692, 3.263) p=0.3035	1.863 (0.623, 5.573) p=0.2660	14.0% (-8.6%, 36.5%) p=0.2253	0.7843
Stage 2	29	11 (37.9%)	6	1 (16.7%)	2.276 (0.358, 14.456) p=0.3833	3.056 (0.314, 29.702) p=0.3358	21.3% (-13.4%, 55.9%) p=0.2291	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL								
yes	100	39 (39.0%)	15	3 (20.0%)	1.950 (0.688, 5.525) p=0.2088	2.557 (0.678, 9.645) p=0.1656	19.0% (-3.4%, 41.4%) p=0.0962	0.8190
no	44	20 (45.5%)	9	3 (33.3%)	1.364 (0.512, 3.630) p=0.5346	1.667 (0.369, 7.526) p=0.5066	12.1% (-22.0%, 46.3%) p=0.4864	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis								
yes	39	15 (38.5%)	7	1 (14.3%)	2.692 (0.420, 17.251) p=0.2960	3.750 (0.410, 34.290) p=0.2418	24.2% (-5.9%, 54.3%) p=0.1153	0.6166
no	105	44 (41.9%)	17	5 (29.4%)	1.425 (0.660, 3.077) p=0.3676	1.731 (0.569, 5.269) p=0.3338	12.5% (-11.1%, 36.1%) p=0.3000	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:30:45

TABLE 2.1.3.1: Binary Outcome Analysis: NIS-Weakness achieving a change of < 0 points (improvement) from baseline to week 35 - ITT (as randomized)
Population

Table page 5 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Cardiomyopathy								
yes	49	17 (34.7%)	9	2 (22.2%)	1.561 (0.434, 5.622) p=0.4956	1.859 (0.347, 9.956) p=0.4688	12.5% (-17.8%, 42.7%) p=0.4191	0.7168
no	95	42 (44.2%)	15	4 (26.7%)	1.658 (0.695, 3.954) p=0.2542	2.179 (0.647, 7.337) p=0.2085	17.5% (-7.0%, 42.0%) p=0.1606	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:30:45

TABLE 2.1.3.2: Binary Outcome Analysis: NIS-Weakness with a change of > 0 points (deterioration) from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population
Table page 1 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI) p=0.5126	OR (95% CI) p=0.5431	RD (95% CI) p=0.5433	
Overall								
ITT (as randomized) Population	144	61 (42.4%)	24	12 (50.0%)	0.865 (0.560, 1.335) p=0.5126	0.759 (0.312, 1.847) p=0.5431	-6.8% (-28.8%, 15.2%) p=0.5433	--
Age group								
< 65 years	100	38 (38.0%)	16	7 (43.8%)	0.869 (0.472, 1.598) p=0.6504	0.788 (0.271, 2.291) p=0.6617	-5.8% (-31.9%, 20.4%) p=0.6659	0.7836
>= 65 years	44	23 (52.3%)	8	5 (62.5%)	0.836 (0.456, 1.534) p=0.5636	0.657 (0.140, 3.092) p=0.5952	-10.2% (-46.9%, 26.4%) p=0.5844	
Sex group								
Male	100	45 (45.0%)	16	7 (43.8%)	1.029 (0.567, 1.867) p=0.9262	1.052 (0.363, 3.047) p=0.9256	1.2% (-24.9%, 27.4%) p=0.9255	0.2528
Female	44	16 (36.4%)	8	5 (62.5%)	0.582 (0.300, 1.130) p=0.1099	0.343 (0.072, 1.628) p=0.1780	-26.1% (-62.6%, 10.3%) p=0.1597	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:30:49

TABLE 2.1.3.2: Binary Outcome Analysis: NIS-Weakness with a change of > 0 points (deterioration) from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population
Table page 2 of 5.

EPLONTERSEN			INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Race group								
white	112	49 (43.8%)	19	9 (47.4%)	0.924 (0.550, 1.551) p=0.7638	0.864 (0.326, 2.291) p=0.7692	-3.6% (-27.9%, 20.6%) p=0.7700	0.2358
other	30	11 (36.7%)	4	3 (75.0%)	0.489 (0.234, 1.020) p=0.0566	0.193 (0.018, 2.089) p=0.1758	-38.3% (-84.1%, 7.5%) p=0.1009	
Region group								
North-America	21	6 (28.6%)	5	2 (40.0%)	0.714 (0.201, 2.540) p=0.6032	0.600 (0.079, 4.542) p=0.6209	-11.4% (-58.5%, 35.7%) p=0.6343	0.9997
Europe	54	22 (40.7%)	10	5 (50.0%)	0.815 (0.405, 1.638) p=0.5654	0.688 (0.178, 2.661) p=0.5873	-9.3% (-42.9%, 24.4%) p=0.5896	
Rest of World	69	33 (47.8%)	9	5 (55.6%)	0.861 (0.457, 1.623) p=0.6434	0.733 (0.181, 2.965) p=0.6635	-7.7% (-42.3%, 26.8%) p=0.6609	
Weight group								
< 65 kg	52	28 (53.8%)	4	2 (50.0%)	1.077 (0.392, 2.962) p=0.8858	1.167 (0.153, 8.922) p=0.8819	3.8% (-47.0%, 54.7%) p=0.8821	0.6350
>= 65 kg	89	31 (34.8%)	19	9 (47.4%)	0.735 (0.423, 1.278) p=0.2756	0.594 (0.218, 1.615) p=0.3074	-12.5% (-37.1%, 12.0%) p=0.3166	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR:

Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:30:49

TABLE 2.1.3.2: Binary Outcome Analysis: NIS-Weakness with a change of > 0 points (deterioration) from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population
Table page 3 of 5.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
NIS at baseline group									
< 50	87	34 (39.1%)	17	8 (47.1%)	0.830 (0.470, 1.466) p=0.5218	0.722 (0.254, 2.053) p=0.5408	-8.0% (-33.8%, 17.9%) p=0.5452	0.8983	
>=50	57	27 (47.4%)	7	4 (57.1%)	0.829 (0.413, 1.665) p=0.5981	0.675 (0.138, 3.292) p=0.6269	-9.8% (-48.7%, 29.1%) p=0.6222		
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	47 (47.0%)	15	7 (46.7%)	1.007 (0.564, 1.798) p=0.9808	1.013 (0.342, 3.008) p=0.9808	0.3% (-26.7%, 27.4%) p=0.9807	0.3298	
no	44	14 (31.8%)	9	5 (55.6%)	0.573 (0.277, 1.185) p=0.1330	0.373 (0.087, 1.607) p=0.1859	-23.7% (-59.0%, 11.5%) p=0.1870		
V30M Mutation group									
yes	85	40 (47.1%)	16	7 (43.8%)	1.076 (0.591, 1.959) p=0.8116	1.143 (0.390, 3.351) p=0.8078	3.3% (-23.2%, 29.8%) p=0.8068	0.2073	
no	59	21 (35.6%)	8	5 (62.5%)	0.569 (0.301, 1.077) p=0.0833	0.332 (0.072, 1.527) p=0.1566	-26.9% (-62.6%, 8.8%) p=0.1397		

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:30:49

TABLE 2.1.3.2: Binary Outcome Analysis: NIS-Weakness with a change of > 0 points (deterioration) from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population
Table page 4 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Disease Stage group								
Stage 1	115	45 (39.1%)	18	8 (44.4%)	0.880 (0.501, 1.548) p=0.6584	0.804 (0.295, 2.189) p=0.6689	-5.3% (-29.9%, 19.3%) p=0.6724	0.7439
Stage 2	29	16 (55.2%)	6	4 (66.7%)	0.828 (0.430, 1.592) p=0.5706	0.615 (0.097, 3.908) p=0.6067	-11.5% (-53.3%, 30.3%) p=0.5903	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL								
yes	100	47 (47.0%)	15	7 (46.7%)	1.007 (0.564, 1.798) p=0.9808	1.013 (0.342, 3.008) p=0.9808	0.3% (-26.7%, 27.4%) p=0.9807	0.3298
no	44	14 (31.8%)	9	5 (55.6%)	0.573 (0.277, 1.185) p=0.1330	0.373 (0.087, 1.607) p=0.1859	-23.7% (-59.0%, 11.5%) p=0.1870	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis								
yes	39	21 (53.8%)	7	5 (71.4%)	0.754 (0.434, 1.308) p=0.3151	0.467 (0.081, 2.703) p=0.3951	-17.6% (-54.5%, 19.4%) p=0.3509	0.4794
no	105	40 (38.1%)	17	7 (41.2%)	0.925 (0.499, 1.717) p=0.8053	0.879 (0.310, 2.495) p=0.8087	-3.1% (-28.3%, 22.1%) p=0.8104	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:30:49

TABLE 2.1.3.2: Binary Outcome Analysis: NIS-Weakness with a change of > 0 points (deterioration) from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population
Table page 5 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Cardiomyopathy								
yes	49	26 (53.1%)	9	5 (55.6%)	0.955 (0.503, 1.813) p=0.8883	0.904 (0.217, 3.777) p=0.8904	-2.5% (-37.8%, 32.8%) p=0.8900	0.8126
no	95	35 (36.8%)	15	7 (46.7%)	0.789 (0.433, 1.441) p=0.4413	0.667 (0.223, 1.996) p=0.4687	-9.8% (-36.9%, 17.2%) p=0.4765	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:30:50

TABLE 2.1.3.3: Change from baseline (ANCOVA) in NIS-Weakness - ITT (as randomized) Population

Table page 1 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Overall					
Baseline value					
n	144	24			
Mean (SD)	24.1 (21.4)	16.9 (15.0)			
Actual value at week 35					
n	141	19			
Mean (SD)	24.2 (21.6)	17.2 (16.3)			
Change from baseline at week 35					
n	141	19			
Mean (SD)	0.75 (7.36)	1.18 (6.75)			
LS mean change (SE):	1.77 (0.82)	1.58 (1.70)	0.18 (-3.38 ; 3.75)	0.02 (-0.46, 0.50)	-
p-value			0.9196		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:30:52

TABLE 2.1.3.3: Change from baseline (ANCOVA) in NIS-Weakness - ITT (as randomized) Population

Table page 2 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Age group					
< 65 years					
Baseline value					
n	100	16			
Mean (SD)	22.2 (21.1)	14.8 (14.0)			
Actual value at week 35					
n	98	12			
Mean (SD)	21.3 (20.5)	14.1 (13.4)			
Change from baseline at week 35					
n	98	12			
Mean (SD)	0.26 (6.87)	0.30 (7.28)			
LS mean change (SE):	0.26 (0.74)	0.30 (2.11)	-0.04 (-4.45 ; 4.36)	-0.01 (-0.61, 0.60)	0.8347
p-value			0.9841		
>= 65 years					
Baseline value					
n	44	8			
Mean (SD)	28.6 (21.6)	21.1 (17.1)			
Actual value at week 35					
n	43	7			
Mean (SD)	30.9 (22.7)	22.5 (20.5)			
Change from baseline at week 35					
n	43	7			
Mean (SD)	1.86 (8.35)	2.68 (5.93)			
LS mean change (SE):	1.86 (1.11)	2.68 (2.76)	-0.82 (-6.69 ; 5.05)	-0.11 (-0.93, 0.71)	-
p-value			0.7827		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:30:52

TABLE 2.1.3.3: Change from baseline (ANCOVA) in NIS-Weakness - ITT (as randomized) Population

Table page 3 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Sex group					
Male					
Baseline value					
n	100	16			
Mean (SD)	24.5 (22.4)	21.5 (16.2)			
Actual value at week 35					
n	98	12			
Mean (SD)	24.8 (22.2)	23.1 (18.0)			
Change from baseline at week 35					
n	98	12			
Mean (SD)	1.34 (6.96)	1.86 (7.44)			
LS mean change (SE):	1.34 (0.74)	1.86 (2.10)	-0.53 (-4.92 ; 3.87)	-0.07 (-0.68, 0.53)	0.9832
p-value			0.8134		
Female					
Baseline value					
n	44	8			
Mean (SD)	23.2 (19.1)	7.7 (5.5)			
Actual value at week 35					
n	43	7			
Mean (SD)	22.9 (20.3)	7.0 (3.8)			
Change from baseline at week 35					
n	43	7			
Mean (SD)	-0.60 (8.12)	0.00 (5.72)			
LS mean change (SE):	-0.60 (1.11)	0.00 (2.75)	-0.60 (-6.47 ; 5.26)	-0.08 (-0.90, 0.74)	-
p-value			0.8388		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:30:52

TABLE 2.1.3.3: Change from baseline (ANCOVA) in NIS-Weakness - ITT (as randomized) Population

Table page 4 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Race group					
white					
Baseline value					
n	112	19			
Mean (SD)	23.0 (20.1)	14.8 (15.3)			
Actual value at week 35					
n	109	15			
Mean (SD)	23.3 (20.2)	14.0 (13.6)			
Change from baseline at week 35					
n	109	15			
Mean (SD)	1.13 (7.69)	-0.02 (5.67)			
LS mean change (SE):	1.13 (0.70)	-0.02 (1.89)	1.15 (-2.83 ; 5.12)	0.16 (-0.39, 0.70)	0.0910
p-value			0.5689		
other					
Baseline value					
n	30	4			
Mean (SD)	29.7 (25.3)	23.3 (13.2)			
Actual value at week 35					
n	30	4			
Mean (SD)	29.0 (25.8)	29.0 (22.2)			
Change from baseline at week 35					
n	30	4			
Mean (SD)	-0.64 (6.22)	5.66 (9.44)			
LS mean change (SE):	-0.64 (1.33)	5.66 (3.65)	-6.30 (-13.98 ; 1.38)	-0.84 (-1.95, 0.26)	-
p-value			0.1074		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:30:52

TABLE 2.1.3.3: Change from baseline (ANCOVA) in NIS-Weakness - ITT (as randomized) Population

Table page 5 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Region group					
North-America					
Baseline value					
n	21	5			
Mean (SD)	11.7 (15.9)	4.7 (5.1)			
Actual value at week 35					
n	21	5			
Mean (SD)	10.3 (13.9)	4.4 (4.0)			
Change from baseline at week 35					
n	21	5			
Mean (SD)	-1.36 (5.08)	-0.30 (4.21)			
LS mean change (SE):	-1.36 (1.60)	-0.30 (3.28)	-1.06 (-8.26 ; 6.14)	-0.14 (-1.17, 0.89)	0.8859
p-value			0.7721		
Europe					
Baseline value					
n	54	10			
Mean (SD)	19.5 (20.4)	15.3 (16.2)			
Actual value at week 35					
n	52	6			
Mean (SD)	19.8 (19.3)	13.4 (10.1)			
Change from baseline at week 35					
n	52	6			
Mean (SD)	1.10 (6.06)	2.83 (4.48)			
LS mean change (SE):	1.10 (1.02)	2.83 (2.99)	-1.74 (-7.97 ; 4.50)	-0.23 (-1.10, 0.63)	-
p-value			0.5830		
Rest of World					
Baseline value					
n	69	9			
Mean (SD)	31.5 (21.0)	25.5 (12.6)			
Actual value at week 35					
n	68	8			
Mean (SD)	31.9 (22.2)	27.9 (18.5)			
Change from baseline at week 35					
n	68	8			
Mean (SD)	1.13 (8.71)	0.86 (9.41)			
LS mean change (SE):	1.13 (0.89)	0.86 (2.59)	0.27 (-5.14 ; 5.67)	0.04 (-0.71, 0.78)	-
p-value			0.9223		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:30:52

TABLE 2.1.3.3: Change from baseline (ANCOVA) in NIS-Weakness - ITT (as randomized) Population

Table page 6 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Weight group					
< 65 kg					
Baseline value					
n	52	4			
Mean (SD)	28.6 (21.0)	8.9 (5.4)			
Actual value at week 35					
n	51	3			
Mean (SD)	29.5 (21.5)	10.5 (5.4)			
Change from baseline at week 35					
n	51	3			
Mean (SD)	1.68 (6.46)	2.50 (5.68)			
LS mean change (SE):	1.68 (1.01)	2.50 (4.18)	-0.82 (-9.33 ; 7.68)	-0.11 (-1.30, 1.08)	0.8799
p-value			0.8485		
>= 65 kg					
Baseline value					
n	89	19			
Mean (SD)	21.5 (21.1)	19.5 (15.7)			
Actual value at week 35					
n	87	15			
Mean (SD)	21.3 (21.3)	19.1 (17.8)			
Change from baseline at week 35					
n	87	15			
Mean (SD)	0.35 (7.72)	0.46 (7.05)			
LS mean change (SE):	0.35 (0.78)	0.46 (1.87)	-0.10 (-4.11 ; 3.90)	-0.01 (-0.57, 0.54)	-
p-value			0.9593		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:30:53

TABLE 2.1.3.3: Change from baseline (ANCOVA) in NIS-Weakness - ITT (as randomized) Population

Table page 7 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by NIS at baseline group					
< 50					
Baseline value					
n	87	17			
Mean (SD)	10.2 (8.7)	8.6 (7.7)			
Actual value at week 35					
n	86	13			
Mean (SD)	10.9 (11.5)	7.3 (4.9)			
Change from baseline at week 35					
n	86	13			
Mean (SD)	0.76 (6.97)	0.50 (5.33)			
LS mean change (SE):	0.76 (0.79)	0.50 (2.03)	0.26 (-4.05 ; 4.57)	0.04 (-0.56, 0.63)	0.5690
p-value			0.9047		
>=50					
Baseline value					
n	57	7			
Mean (SD)	45.4 (17.0)	37.2 (5.3)			
Actual value at week 35					
n	55	6			
Mean (SD)	45.0 (16.6)	38.4 (10.4)			
Change from baseline at week 35					
n	55	6			
Mean (SD)	0.72 (8.00)	2.65 (9.58)			
LS mean change (SE):	0.72 (0.99)	2.65 (2.99)	-1.93 (-8.15 ; 4.30)	-0.26 (-1.12, 0.60)	-
p-value			0.5420		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:30:53

TABLE 2.1.3.3: Change from baseline (ANCOVA) in NIS-Weakness - ITT (as randomized) Population

Table page 8 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Previous treatment with Tetramer Stabilizer group					
yes					
Baseline value					
n	100	15			
Mean (SD)	24.6 (21.1)	13.7 (15.1)			
Actual value at week 35					
n	99	11			
Mean (SD)	25.4 (21.7)	15.6 (17.8)			
Change from baseline at week 35					
n	99	11			
Mean (SD)	1.39 (7.86)	2.09 (6.60)			
LS mean change (SE):	1.39 (0.73)	2.09 (2.19)	-0.70 (-5.26 ; 3.86)	-0.10 (-0.73, 0.53)	0.9998
p-value			0.7624		
no					
Baseline value					
n	44	9			
Mean (SD)	23.0 (22.2)	22.3 (14.1)			
Actual value at week 35					
n	42	8			
Mean (SD)	21.4 (21.2)	19.3 (14.9)			
Change from baseline at week 35					
n	42	8			
Mean (SD)	-0.78 (5.81)	-0.08 (7.19)			
LS mean change (SE):	-0.78 (1.12)	-0.08 (2.57)	-0.70 (-6.24 ; 4.84)	-0.09 (-0.87, 0.68)	-
p-value			0.8035		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:30:53

TABLE 2.1.3.3: Change from baseline (ANCOVA) in NIS-Weakness - ITT (as randomized) Population

Table page 9 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by V30M Mutation group					
yes					
Baseline value					
n	85	16			
Mean (SD)	24.5 (20.8)	18.6 (14.3)			
Actual value at week 35					
n	83	12			
Mean (SD)	25.0 (20.9)	20.0 (16.9)			
Change from baseline at week 35					
n	83	12			
Mean (SD)	1.08 (7.77)	-0.10 (7.09)			
LS mean change (SE):	1.08 (0.80)	-0.10 (2.11)	1.18 (-3.27 ; 5.64)	0.16 (-0.45, 0.77)	0.2476
p-value			0.6013		
no					
Baseline value					
n	59	8			
Mean (SD)	23.6 (22.4)	13.5 (16.9)			
Actual value at week 35					
n	58	7			
Mean (SD)	23.1 (22.6)	12.3 (15.1)			
Change from baseline at week 35					
n	58	7			
Mean (SD)	0.27 (6.75)	3.38 (5.95)			
LS mean change (SE):	0.27 (0.96)	3.37 (2.76)	-3.10 (-8.88 ; 2.67)	-0.42 (-1.22, 0.38)	-
p-value			0.2899		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:30:53

TABLE 2.1.3.3: Change from baseline (ANCOVA) in NIS-Weakness - ITT (as randomized) Population

Table page 10 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Disease Stage group					
Stage 1					
Baseline value					
n	115	18			
Mean (SD)	18.2 (17.3)	10.9 (12.1)			
Actual value at week 35					
n	113	14			
Mean (SD)	18.3 (17.6)	8.6 (6.7)			
Change from baseline at week 35					
n	113	14			
Mean (SD)	0.54 (7.29)	-0.30 (5.94)			
LS mean change (SE):	0.54 (0.68)	-0.30 (1.94)	0.84 (-3.23 ; 4.91)	0.12 (-0.45, 0.68)	0.2637
p-value			0.6834		
Stage 2					
Baseline value					
n	29	6			
Mean (SD)	47.7 (20.1)	34.9 (4.6)			
Actual value at week 35					
n	28	5			
Mean (SD)	48.0 (19.7)	41.1 (9.0)			
Change from baseline at week 35					
n	28	5			
Mean (SD)	1.58 (7.72)	5.33 (7.81)			
LS mean change (SE):	1.58 (1.37)	5.32 (3.25)	-3.74 (-10.72 ; 3.23)	-0.50 (-1.50, 0.50)	-
p-value			0.2907		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:30:53

TABLE 2.1.3.3: Change from baseline (ANCOVA) in NIS-Weakness - ITT (as randomized) Population

Table page 11 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL					
yes					
Baseline value					
n	100	15			
Mean (SD)	24.6 (21.1)	13.7 (15.1)			
Actual value at week 35					
n	99	11			
Mean (SD)	25.4 (21.7)	15.6 (17.8)			
Change from baseline at week 35					
n	99	11			
Mean (SD)	1.39 (7.86)	2.09 (6.60)			
LS mean change (SE):	1.39 (0.73)	2.09 (2.19)	-0.70 (-5.26 ; 3.86)	-0.10 (-0.73, 0.53)	0.9998
p-value			0.7624		
no					
Baseline value					
n	44	9			
Mean (SD)	23.0 (22.2)	22.3 (14.1)			
Actual value at week 35					
n	42	8			
Mean (SD)	21.4 (21.2)	19.3 (14.9)			
Change from baseline at week 35					
n	42	8			
Mean (SD)	-0.78 (5.81)	-0.08 (7.19)			
LS mean change (SE):	-0.78 (1.12)	-0.08 (2.57)	-0.70 (-6.24 ; 4.84)	-0.09 (-0.87, 0.68)	-
p-value			0.8035		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:30:53

TABLE 2.1.3.3: Change from baseline (ANCOVA) in NIS-Weakness - ITT (as randomized) Population

Table page 12 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis					
yes					
Baseline value					
n	39	7			
Mean (SD)	31.7 (24.2)	19.7 (17.6)			
Actual value at week 35					
n	38	7			
Mean (SD)	33.3 (24.3)	24.4 (22.0)			
Change from baseline at week 35					
n	38	7			
Mean (SD)	2.61 (7.96)	4.70 (7.25)			
LS mean change (SE):	2.61 (1.17)	4.70 (2.72)	-2.08 (-7.93 ; 3.76)	-0.28 (-1.12, 0.55)	0.4142
p-value			0.4823		
no					
Baseline value					
n	105	17			
Mean (SD)	21.3 (19.6)	15.8 (14.2)			
Actual value at week 35					
n	103	12			
Mean (SD)	20.9 (19.5)	13.0 (10.9)			
Change from baseline at week 35					
n	103	12			
Mean (SD)	0.06 (7.04)	-0.88 (5.78)			
LS mean change (SE):	0.06 (0.71)	-0.87 (2.08)	0.93 (-3.40 ; 5.27)	0.13 (-0.48, 0.73)	-
p-value			0.6717		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:30:53

TABLE 2.1.3.3: Change from baseline (ANCOVA) in NIS-Weakness - ITT (as randomized) Population

Table page 13 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Cardiomyopathy					
yes					
Baseline value					
n	49	9			
Mean (SD)	31.0 (23.6)	19.5 (17.5)			
Actual value at week 35					
n	48	8			
Mean (SD)	32.8 (23.9)	25.3 (20.6)			
Change from baseline at week 35					
n	48	8			
Mean (SD)	2.55 (7.90)	3.61 (7.38)			
LS mean change (SE):	2.55 (1.04)	3.61 (2.54)	-1.06 (-6.49 ; 4.37)	-0.14 (-0.91, 0.62)	0.6837
p-value			0.7009		
no					
Baseline value					
n	95	15			
Mean (SD)	20.6 (19.3)	15.3 (13.7)			
Actual value at week 35					
n	93	11			
Mean (SD)	19.8 (18.9)	11.2 (9.5)			
Change from baseline at week 35					
n	93	11			
Mean (SD)	-0.19 (6.92)	-0.59 (5.97)			
LS mean change (SE):	-0.19 (0.75)	-0.59 (2.17)	0.40 (-4.13 ; 4.94)	0.06 (-0.58, 0.69)	-
p-value			0.8604		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:30:53

TABLE 2.1.4.1: Binary Outcome Analysis: NIS-Sensation achieving a change of < 0 points (improvement) from baseline to week 35 - ITT (as randomized)
Population

Table page 1 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Overall								
ITT (as randomized) Population	144	45 (31.3%)	24	9 (37.5%)	0.797 (0.463, 1.373) p=0.4145	0.685 (0.272, 1.728) p=0.4236	-6.4% (-27.3%, 14.5%) p=0.5473	--
Age group								
< 65 years	100	31 (31.0%)	16	7 (43.8%)	0.709 (0.378, 1.328) p=0.2822	0.578 (0.197, 1.692) p=0.3169	-12.7% (-38.7%, 13.2%) p=0.3354	0.3737
>= 65 years	44	14 (31.8%)	8	2 (25.0%)	1.273 (0.355, 4.558) p=0.7110	1.400 (0.250, 7.830) p=0.7017	6.8% (-26.2%, 39.8%) p=0.6856	
Sex group								
Male	100	29 (29.0%)	16	5 (31.3%)	0.928 (0.422, 2.042) p=0.8527	0.899 (0.287, 2.815) p=0.8544	-2.3% (-26.6%, 22.1%) p=0.8565	0.5956
Female	44	16 (36.4%)	8	4 (50.0%)	0.727 (0.328, 1.611) p=0.4327	0.571 (0.125, 2.602) p=0.4693	-13.6% (-51.1%, 23.8%) p=0.4754	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:30:57

TABLE 2.1.4.1: Binary Outcome Analysis: NIS-Sensation achieving a change of < 0 points (improvement) from baseline to week 35 - ITT (as randomized)
Population

Table page 2 of 5.

	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Race group								
white	112	35 (31.3%)	19	8 (42.1%)	0.742 (0.410, 1.345) p=0.3256	0.625 (0.231, 1.690) p=0.3543	-10.9% (-34.7%, 12.9%) p=0.3714	0.4914
other	30	10 (33.3%)	4	1 (25.0%)	1.333 (0.227, 7.837) p=0.7502	1.500 (0.138, 16.323) p=0.7392	8.3% (-37.3%, 54.0%) p=0.7206	
Region group								
North-America	21	10 (47.6%)	5	3 (60.0%)	0.794 (0.341, 1.847) p=0.5918	0.606 (0.083, 4.405) p=0.6207	-12.4% (-60.3%, 35.6%) p=0.6129	0.7514
Europe	54	19 (35.2%)	10	3 (30.0%)	1.173 (0.426, 3.232) p=0.7579	1.267 (0.293, 5.472) p=0.7515	5.2% (-25.9%, 36.3%) p=0.7441	
Rest of World	69	16 (23.2%)	9	3 (33.3%)	0.696 (0.251, 1.927) p=0.4851	0.604 (0.135, 2.691) p=0.5081	-10.1% (-42.5%, 22.2%) p=0.5390	
Weight group								
< 65 kg	52	18 (34.6%)	4	2 (50.0%)	0.692 (0.243, 1.976) p=0.4919	0.529 (0.069, 4.078) p=0.5415	-15.4% (-66.1%, 35.3%) p=0.5518	0.7643
>= 65 kg	89	26 (29.2%)	19	7 (36.8%)	0.793 (0.405, 1.552) p=0.4984	0.707 (0.251, 1.998) p=0.5135	-7.6% (-31.3%, 16.0%) p=0.5274	

Notes:
Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.
[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.
[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.
All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.
Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.
N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:30:57

TABLE 2.1.4.1: Binary Outcome Analysis: NIS-Sensation achieving a change of < 0 points (improvement) from baseline to week 35 - ITT (as randomized)
Population

Table page 3 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
NIS at baseline group								
< 50	87	33 (37.9%)	17	7 (41.2%)	0.921 (0.491, 1.727) p=0.7979	0.873 (0.303, 2.516) p=0.8015	-3.2% (-28.8%, 22.3%) p=0.8032	0.8879
>=50	57	12 (21.1%)	7	2 (28.6%)	0.737 (0.206, 2.636) p=0.6387	0.667 (0.115, 3.872) p=0.6514	-7.5% (-42.6%, 27.6%) p=0.6746	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group								
yes	100	35 (35.0%)	15	6 (40.0%)	0.875 (0.446, 1.718) p=0.6982	0.808 (0.266, 2.455) p=0.7065	-5.0% (-31.5%, 21.5%) p=0.7115	0.8391
no	44	10 (22.7%)	9	3 (33.3%)	0.682 (0.233, 1.993) p=0.4840	0.588 (0.124, 2.785) p=0.5036	-10.6% (-43.8%, 22.6%) p=0.5312	
V30M Mutation group								
yes	85	25 (29.4%)	16	6 (37.5%)	0.784 (0.384, 1.600) p=0.5043	0.694 (0.228, 2.117) p=0.5213	-8.1% (-33.7%, 17.5%) p=0.5361	0.8552
no	59	20 (33.9%)	8	3 (37.5%)	0.904 (0.345, 2.368) p=0.8372	0.855 (0.185, 3.945) p=0.8405	-3.6% (-39.3%, 32.1%) p=0.8431	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:30:58

TABLE 2.1.4.1: Binary Outcome Analysis: NIS-Sensation achieving a change of < 0 points (improvement) from baseline to week 35 - ITT (as randomized)
Population

Table page 4 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Disease Stage group								
Stage 1	115	40 (34.8%)	18	8 (44.4%)	0.783 (0.441, 1.389) p=0.4025	0.667 (0.244, 1.823) p=0.4294	-9.7% (-34.2%, 14.9%) p=0.4405	0.5874
Stage 2	29	5 (17.2%)	6	1 (16.7%)	1.034 (0.146, 7.336) p=0.9729	1.042 (0.099, 10.959) p=0.9729	0.6% (-32.3%, 33.4%) p=0.9726	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL								
yes	100	35 (35.0%)	15	6 (40.0%)	0.875 (0.446, 1.718) p=0.6982	0.808 (0.266, 2.455) p=0.7065	-5.0% (-31.5%, 21.5%) p=0.7115	0.8391
no	44	10 (22.7%)	9	3 (33.3%)	0.682 (0.233, 1.993) p=0.4840	0.588 (0.124, 2.785) p=0.5036	-10.6% (-43.8%, 22.6%) p=0.5312	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis								
yes	39	12 (30.8%)	7	2 (28.6%)	1.077 (0.305, 3.806) p=0.9084	1.111 (0.188, 6.557) p=0.9074	2.2% (-34.3%, 38.7%) p=0.9060	0.5983
no	105	33 (31.4%)	17	7 (41.2%)	0.763 (0.405, 1.440) p=0.4040	0.655 (0.229, 1.871) p=0.4293	-9.7% (-34.8%, 15.3%) p=0.4452	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:30:58

TABLE 2.1.4.1: Binary Outcome Analysis: NIS-Sensation achieving a change of < 0 points (improvement) from baseline to week 35 - ITT (as randomized)
Population

Table page 5 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Cardiomyopathy								
yes	49	16 (32.7%)	9	3 (33.3%)	0.980 (0.358, 2.683) p=0.9680	0.970 (0.214, 4.385) p=0.9681	-0.7% (-34.2%, 32.8%) p=0.9682	0.6915
no	95	29 (30.5%)	15	6 (40.0%)	0.763 (0.383, 1.522) p=0.4427	0.659 (0.215, 2.023) p=0.4663	-9.5% (-35.9%, 17.0%) p=0.4829	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:30:58

TABLE 2.1.4.2: Binary Outcome Analysis: NIS-Sensation with a change of > 0 points (deterioration) from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population
Table page 1 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI) p=0.4810	OR (95% CI) p=0.3647	RD (95% CI) p=0.3054	
Overall								
ITT (as randomized) Population	144	66 (45.8%)	24	9 (37.5%)	1.214 (0.708, 2.084) p=0.4810	1.518 (0.615, 3.746) p=0.3647	11.5% (-10.5%, 33.5%) p=0.3054	--
Age group								
< 65 years	100	45 (45.0%)	16	5 (31.3%)	1.440 (0.675, 3.074) p=0.3460	1.800 (0.583, 5.562) p=0.3072	13.8% (-11.0%, 38.5%) p=0.2756	0.5097
>= 65 years	44	21 (47.7%)	8	4 (50.0%)	0.955 (0.447, 2.039) p=0.9044	0.913 (0.202, 4.120) p=0.9058	-2.3% (-39.9%, 35.4%) p=0.9058	
Sex group								
Male	100	46 (46.0%)	16	6 (37.5%)	1.227 (0.629, 2.391) p=0.5484	1.420 (0.479, 4.205) p=0.5270	8.5% (-17.2%, 34.2%) p=0.5161	0.9785
Female	44	20 (45.5%)	8	3 (37.5%)	1.212 (0.468, 3.138) p=0.6919	1.389 (0.295, 6.540) p=0.6778	8.0% (-28.7%, 44.6%) p=0.6704	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:02

TABLE 2.1.4.2: Binary Outcome Analysis: NIS-Sensation with a change of > 0 points (deterioration) from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population
Table page 2 of 5.

EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction	
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)		RD (95% CI)
Race group								
white	112	49 (43.8%)	19	7 (36.8%)	1.187 (0.636, 2.219) p=0.5900	1.333 (0.488, 3.639) p=0.5744	6.9% (-16.6%, 30.5%) p=0.5654	0.9625
other	30	17 (56.7%)	4	2 (50.0%)	1.133 (0.405, 3.171) p=0.8115	1.308 (0.162, 10.559) p=0.8013	6.7% (-45.4%, 58.8%) p=0.8020	
Region group								
North-America	21	7 (33.3%)	5	2 (40.0%)	0.833 (0.243, 2.857) p=0.7718	0.750 (0.101, 5.576) p=0.7787	-6.7% (-54.1%, 40.8%) p=0.7830	0.7961
Europe	54	21 (38.9%)	10	3 (30.0%)	1.296 (0.475, 3.538) p=0.6125	1.485 (0.345, 6.387) p=0.5954	8.9% (-22.3%, 40.1%) p=0.5770	
Rest of World	69	38 (55.1%)	9	4 (44.4%)	1.239 (0.579, 2.652) p=0.5807	1.532 (0.379, 6.200) p=0.5496	10.6% (-23.9%, 45.1%) p=0.5462	
Weight group								
< 65 kg	52	25 (48.1%)	4	1 (25.0%)	1.923 (0.344, 10.747) p=0.4564	2.778 (0.271, 28.482) p=0.3896	23.1% (-21.5%, 67.6%) p=0.3100	0.5748
>= 65 kg	89	40 (44.9%)	19	7 (36.8%)	1.220 (0.648, 2.295) p=0.5376	1.399 (0.504, 3.886) p=0.5190	8.1% (-15.9%, 32.1%) p=0.5087	

Notes:
Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.
[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.
[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.
All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.
Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.
N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:02

TABLE 2.1.4.2: Binary Outcome Analysis: NIS-Sensation with a change of > 0 points (deterioration) from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population
Table page 3 of 5.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
NIS at baseline group									
< 50	87	33 (37.9%)	17	6 (35.3%)	1.075 (0.535, 2.159) p=0.8396	1.120 (0.379, 3.315) p=0.8373	2.6% (-22.3%, 27.5%) p=0.8356	0.5466	
>=50	57	33 (57.9%)	7	3 (42.9%)	1.351 (0.558, 3.269) p=0.5047	1.833 (0.375, 8.960) p=0.4540	15.0% (-23.8%, 53.9%) p=0.4479		
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	47 (47.0%)	15	4 (26.7%)	1.762 (0.742, 4.184) p=0.1989	2.439 (0.727, 8.177) p=0.1487	20.3% (-4.1%, 44.8%) p=0.1027	0.1473	
no	44	19 (43.2%)	9	5 (55.6%)	0.777 (0.396, 1.527) p=0.4648	0.608 (0.144, 2.576) p=0.4994	-12.4% (-48.0%, 23.2%) p=0.4958		
V30M Mutation group									
yes	85	39 (45.9%)	16	5 (31.3%)	1.468 (0.685, 3.148) p=0.3236	1.865 (0.597, 5.832) p=0.2838	14.6% (-10.4%, 39.7%) p=0.2525	0.4170	
no	59	27 (45.8%)	8	4 (50.0%)	0.915 (0.434, 1.931) p=0.8162	0.844 (0.193, 3.697) p=0.8217	-4.2% (-41.1%, 32.7%) p=0.8220		

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:02

TABLE 2.1.4.2: Binary Outcome Analysis: NIS-Sensation with a change of > 0 points (deterioration) from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population
Table page 4 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Disease Stage group								
Stage 1	115	50 (43.5%)	18	6 (33.3%)	1.304 (0.657, 2.589) p=0.4476	1.538 (0.540, 4.383) p=0.4200	10.1% (-13.4%, 33.7%) p=0.3992	0.9088
Stage 2	29	16 (55.2%)	6	3 (50.0%)	1.103 (0.465, 2.620) p=0.8235	1.231 (0.212, 7.152) p=0.8171	5.2% (-38.7%, 49.1%) p=0.8174	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL								
yes	100	47 (47.0%)	15	4 (26.7%)	1.762 (0.742, 4.184) p=0.1989	2.439 (0.727, 8.177) p=0.1487	20.3% (-4.1%, 44.8%) p=0.1027	0.1473
no	44	19 (43.2%)	9	5 (55.6%)	0.777 (0.396, 1.527) p=0.4648	0.608 (0.144, 2.576) p=0.4994	-12.4% (-48.0%, 23.2%) p=0.4958	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis								
yes	39	16 (41.0%)	7	4 (57.1%)	0.718 (0.341, 1.510) p=0.3826	0.522 (0.103, 2.656) p=0.4333	-16.1% (-55.9%, 23.7%) p=0.4271	0.1480
no	105	50 (47.6%)	17	5 (29.4%)	1.619 (0.755, 3.473) p=0.2160	2.182 (0.718, 6.629) p=0.1689	18.2% (-5.5%, 41.9%) p=0.1317	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:02

TABLE 2.1.4.2: Binary Outcome Analysis: NIS-Sensation with a change of > 0 points (deterioration) from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population
Table page 5 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Cardiomyopathy								
yes	49	19 (38.8%)	9	4 (44.4%)	0.872 (0.388, 1.963) p=0.7415	0.792 (0.189, 3.324) p=0.7496	-5.7% (-40.9%, 29.5%) p=0.7524	0.3039
no	95	47 (49.5%)	15	5 (33.3%)	1.484 (0.705, 3.123) p=0.2982	1.958 (0.622, 6.162) p=0.2505	16.1% (-9.7%, 42.0%) p=0.2217	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:03

TABLE 2.1.4.3: Change from baseline (ANCOVA) in NIS-Sensation - ITT (as randomized) Population

Table page 1 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Overall					
Baseline value					
n	144	24			
Mean (SD)	13.2 (6.0)	12.3 (5.4)			
Actual value at week 35					
n	141	19			
Mean (SD)	13.6 (6.8)	11.2 (5.9)			
Change from baseline at week 35					
n	141	19			
Mean (SD)	0.56 (3.62)	-0.39 (4.39)			
LS mean change (SE):	1.36 (0.39)	0.06 (0.85)	1.30 (-0.46 ; 3.06)	0.29 (-0.20, 0.77)	-
p-value			0.1454		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:05

TABLE 2.1.4.3: Change from baseline (ANCOVA) in NIS-Sensation - ITT (as randomized) Population

Table page 2 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Age group					
< 65 years					
Baseline value					
n	100	16			
Mean (SD)	12.5 (5.6)	12.5 (5.3)			
Actual value at week 35					
n	98	12			
Mean (SD)	12.8 (6.0)	10.2 (5.6)			
Change from baseline at week 35					
n	98	12			
Mean (SD)	0.55 (3.26)	-1.08 (4.60)			
LS mean change (SE):	0.55 (0.38)	-1.08 (1.08)	1.63 (-0.62 ; 3.89)	0.44 (-0.17, 1.04)	0.3378
p-value			0.1539		
>= 65 years					
Baseline value					
n	44	8			
Mean (SD)	14.7 (6.8)	11.9 (6.0)			
Actual value at week 35					
n	43	7			
Mean (SD)	15.3 (8.3)	13.0 (6.5)			
Change from baseline at week 35					
n	43	7			
Mean (SD)	0.59 (4.39)	0.79 (4.06)			
LS mean change (SE):	0.59 (0.57)	0.79 (1.41)	-0.19 (-3.20 ; 2.81)	-0.05 (-0.87, 0.77)	-
p-value			0.8993		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:05

TABLE 2.1.4.3: Change from baseline (ANCOVA) in NIS-Sensation - ITT (as randomized) Population

Table page 3 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Sex group					
Male					
Baseline value					
n	100	16			
Mean (SD)	13.5 (6.0)	13.8 (6.1)			
Actual value at week 35					
n	98	12			
Mean (SD)	14.0 (6.6)	12.9 (6.0)			
Change from baseline at week 35					
n	98	12			
Mean (SD)	0.64 (3.67)	0.00 (4.08)			
LS mean change (SE):	0.64 (0.38)	-0.00 (1.08)	0.64 (-1.61 ; 2.90)	0.17 (-0.44, 0.78)	0.6702
p-value			0.5746		
Female					
Baseline value					
n	44	8			
Mean (SD)	12.4 (6.2)	9.4 (1.3)			
Actual value at week 35					
n	43	7			
Mean (SD)	12.7 (7.4)	8.3 (4.8)			
Change from baseline at week 35					
n	43	7			
Mean (SD)	0.38 (3.56)	-1.07 (5.14)			
LS mean change (SE):	0.38 (0.57)	-1.07 (1.41)	1.46 (-1.55 ; 4.46)	0.38 (-0.44, 1.21)	-
p-value			0.3408		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:05

TABLE 2.1.4.3: Change from baseline (ANCOVA) in NIS-Sensation - ITT (as randomized) Population

Table page 4 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Race group					
white					
Baseline value					
n	112	19			
Mean (SD)	13.4 (6.0)	11.8 (5.2)			
Actual value at week 35					
n	109	15			
Mean (SD)	13.9 (6.7)	9.8 (4.7)			
Change from baseline at week 35					
n	109	15			
Mean (SD)	0.59 (3.71)	-0.80 (4.70)			
LS mean change (SE):	0.59 (0.36)	-0.80 (0.97)	1.39 (-0.65 ; 3.44)	0.37 (-0.18, 0.92)	0.3717
p-value			0.1805		
other					
Baseline value					
n	30	4			
Mean (SD)	12.3 (6.2)	15.4 (6.7)			
Actual value at week 35					
n	30	4			
Mean (SD)	12.8 (7.4)	16.5 (7.6)			
Change from baseline at week 35					
n	30	4			
Mean (SD)	0.50 (3.49)	1.13 (2.95)			
LS mean change (SE):	0.50 (0.69)	1.12 (1.88)	-0.62 (-4.57 ; 3.32)	-0.16 (-1.25, 0.92)	-
p-value			0.7550		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:05

TABLE 2.1.4.3: Change from baseline (ANCOVA) in NIS-Sensation - ITT (as randomized) Population

Table page 5 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Region group					
North-America					
Baseline value					
n	21	5			
Mean (SD)	10.7 (5.6)	9.2 (1.5)			
Actual value at week 35					
n	21	5			
Mean (SD)	10.0 (7.2)	8.4 (4.8)			
Change from baseline at week 35					
n	21	5			
Mean (SD)	-0.74 (3.96)	-0.80 (5.03)			
LS mean change (SE):	-0.74 (0.81)	-0.80 (1.66)	0.06 (-3.59 ; 3.71)	0.02 (-1.01, 1.04)	0.7499
p-value			0.9733		
Europe					
Baseline value					
n	54	10			
Mean (SD)	13.8 (6.2)	12.9 (6.6)			
Actual value at week 35					
n	52	6			
Mean (SD)	13.9 (6.9)	10.5 (4.2)			
Change from baseline at week 35					
n	52	6			
Mean (SD)	0.32 (3.78)	0.00 (4.24)			
LS mean change (SE):	0.32 (0.51)	0.00 (1.52)	0.32 (-2.84 ; 3.48)	0.08 (-0.78, 0.95)	-
p-value			0.8431		
Rest of World					
Baseline value					
n	69	9			
Mean (SD)	13.4 (6.0)	13.4 (5.1)			
Actual value at week 35					
n	68	8			
Mean (SD)	14.4 (6.4)	13.5 (7.2)			
Change from baseline at week 35					
n	68	8			
Mean (SD)	1.15 (3.31)	-0.44 (4.69)			
LS mean change (SE):	1.15 (0.45)	-0.44 (1.31)	1.59 (-1.15 ; 4.33)	0.42 (-0.32, 1.17)	-
p-value			0.2529		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:05

TABLE 2.1.4.3: Change from baseline (ANCOVA) in NIS-Sensation - ITT (as randomized) Population

Table page 6 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Weight group					
< 65 kg					
Baseline value					
n	52	4			
Mean (SD)	14.5 (6.7)	12.6 (3.7)			
Actual value at week 35					
n	51	3			
Mean (SD)	14.8 (7.5)	8.0 (4.0)			
Change from baseline at week 35					
n	51	3			
Mean (SD)	0.47 (3.65)	-3.33 (4.73)			
LS mean change (SE):	0.47 (0.52)	-3.33 (2.16)	3.80 (-0.60 ; 8.20)	1.00 (-0.21, 2.21)	0.2131
p-value			0.0896		
>= 65 kg					
Baseline value					
n	89	19			
Mean (SD)	12.5 (5.6)	12.8 (5.3)			
Actual value at week 35					
n	87	15			
Mean (SD)	12.9 (6.4)	12.2 (6.1)			
Change from baseline at week 35					
n	87	15			
Mean (SD)	0.63 (3.68)	-0.10 (4.27)			
LS mean change (SE):	0.63 (0.40)	-0.10 (0.97)	0.73 (-1.34 ; 2.80)	0.19 (-0.36, 0.75)	-
p-value			0.4892		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:05

TABLE 2.1.4.3: Change from baseline (ANCOVA) in NIS-Sensation - ITT (as randomized) Population

Table page 7 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by NIS at baseline group					
< 50					
Baseline value					
n	87	17			
Mean (SD)	10.3 (4.8)	10.0 (3.5)			
Actual value at week 35					
n	86	13			
Mean (SD)	10.2 (5.4)	8.2 (3.6)			
Change from baseline at week 35					
n	86	13			
Mean (SD)	-0.02 (3.56)	-0.85 (4.69)			
LS mean change (SE):	-0.02 (0.40)	-0.85 (1.02)	0.82 (-1.33 ; 2.98)	0.22 (-0.37, 0.81)	0.9686
p-value			0.4523		
>=50					
Baseline value					
n	57	7			
Mean (SD)	17.5 (5.0)	18.1 (4.9)			
Actual value at week 35					
n	55	6			
Mean (SD)	18.8 (5.5)	17.7 (4.6)			
Change from baseline at week 35					
n	55	6			
Mean (SD)	1.48 (3.57)	0.58 (3.85)			
LS mean change (SE):	1.48 (0.49)	0.58 (1.50)	0.90 (-2.22 ; 4.02)	0.24 (-0.62, 1.10)	-
p-value			0.5699		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:05

TABLE 2.1.4.3: Change from baseline (ANCOVA) in NIS-Sensation - ITT (as randomized) Population

Table page 8 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Previous treatment					
with Tetramer Stabilizer group					
yes					
Baseline value					
n	100	15			
Mean (SD)	13.6 (5.6)	11.7 (4.9)			
Actual value at week 35					
n	99	11			
Mean (SD)	13.8 (6.4)	9.5 (5.5)			
Change from baseline at week 35					
n	99	11			
Mean (SD)	0.31 (3.69)	-1.73 (3.80)			
LS mean change (SE):	0.31 (0.37)	-1.73 (1.11)	2.04 (-0.28 ; 4.35)	0.55 (-0.09, 1.18)	0.2123
p-value			0.0841		
no					
Baseline value					
n	44	9			
Mean (SD)	12.1 (7.0)	13.4 (6.3)			
Actual value at week 35					
n	42	8			
Mean (SD)	13.0 (7.8)	13.5 (6.0)			
Change from baseline at week 35					
n	42	8			
Mean (SD)	1.17 (3.43)	1.44 (4.72)			
LS mean change (SE):	1.17 (0.57)	1.44 (1.30)	-0.27 (-3.08 ; 2.54)	-0.07 (-0.85, 0.70)	-
p-value			0.8491		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:05

TABLE 2.1.4.3: Change from baseline (ANCOVA) in NIS-Sensation - ITT (as randomized) Population

Table page 9 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by V30M Mutation group					
yes					
Baseline value					
n	85	16			
Mean (SD)	13.7 (5.0)	12.8 (4.5)			
Actual value at week 35					
n	83	12			
Mean (SD)	14.3 (5.7)	11.7 (5.2)			
Change from baseline at week 35					
n	83	12			
Mean (SD)	0.72 (3.65)	-1.04 (4.21)			
LS mean change (SE):	0.72 (0.41)	-1.04 (1.08)	1.76 (-0.51 ; 4.04)	0.47 (-0.15, 1.09)	0.2571
p-value			0.1273		
no					
Baseline value					
n	59	8			
Mean (SD)	12.4 (7.3)	11.5 (7.1)			
Actual value at week 35					
n	58	7			
Mean (SD)	12.6 (8.1)	10.4 (7.3)			
Change from baseline at week 35					
n	58	7			
Mean (SD)	0.34 (3.61)	0.71 (4.79)			
LS mean change (SE):	0.34 (0.49)	0.71 (1.41)	-0.38 (-3.32 ; 2.57)	-0.10 (-0.90, 0.70)	-
p-value			0.8002		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:06

TABLE 2.1.4.3: Change from baseline (ANCOVA) in NIS-Sensation - ITT (as randomized) Population

Table page 10 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Disease Stage group					
Stage 1					
Baseline value					
n	115	18			
Mean (SD)	11.9 (5.4)	11.1 (5.0)			
Actual value at week 35					
n	113	14			
Mean (SD)	12.0 (6.0)	8.5 (3.6)			
Change from baseline at week 35					
n	113	14			
Mean (SD)	0.25 (3.67)	-1.14 (4.64)			
LS mean change (SE):	0.25 (0.35)	-1.14 (0.98)	1.39 (-0.66 ; 3.44)	0.38 (-0.19, 0.94)	0.5448
p-value			0.1828		
Stage 2					
Baseline value					
n	29	6			
Mean (SD)	18.2 (6.0)	15.9 (5.4)			
Actual value at week 35					
n	28	5			
Mean (SD)	19.8 (6.6)	18.8 (4.1)			
Change from baseline at week 35					
n	28	5			
Mean (SD)	1.84 (3.19)	1.70 (3.03)			
LS mean change (SE):	1.84 (0.69)	1.70 (1.64)	0.14 (-3.38 ; 3.66)	0.04 (-0.95, 1.03)	-
p-value			0.9378		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:06

TABLE 2.1.4.3: Change from baseline (ANCOVA) in NIS-Sensation - ITT (as randomized) Population

Table page 11 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL					
yes					
Baseline value					
n	100	15			
Mean (SD)	13.6 (5.6)	11.7 (4.9)			
Actual value at week 35					
n	99	11			
Mean (SD)	13.8 (6.4)	9.5 (5.5)			
Change from baseline at week 35					
n	99	11			
Mean (SD)	0.31 (3.69)	-1.73 (3.80)			
LS mean change (SE):	0.31 (0.37)	-1.73 (1.11)	2.04 (-0.28 ; 4.35)	0.55 (-0.09, 1.18)	0.2123
p-value			0.0841		
no					
Baseline value					
n	44	9			
Mean (SD)	12.1 (7.0)	13.4 (6.3)			
Actual value at week 35					
n	42	8			
Mean (SD)	13.0 (7.8)	13.5 (6.0)			
Change from baseline at week 35					
n	42	8			
Mean (SD)	1.17 (3.43)	1.44 (4.72)			
LS mean change (SE):	1.17 (0.57)	1.44 (1.30)	-0.27 (-3.08 ; 2.54)	-0.07 (-0.85, 0.70)	-
p-value			0.8491		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:06

TABLE 2.1.4.3: Change from baseline (ANCOVA) in NIS-Sensation - ITT (as randomized) Population

Table page 12 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis					
yes					
Baseline value					
n	39	7			
Mean (SD)	14.2 (7.2)	12.1 (7.1)			
Actual value at week 35					
n	38	7			
Mean (SD)	14.7 (8.1)	13.0 (7.4)			
Change from baseline at week 35					
n	38	7			
Mean (SD)	0.64 (3.44)	0.93 (3.30)			
LS mean change (SE):	0.64 (0.60)	0.93 (1.41)	-0.28 (-3.31 ; 2.74)	-0.07 (-0.90, 0.75)	0.2999
p-value			0.8533		
no					
Baseline value					
n	105	17			
Mean (SD)	12.8 (5.6)	12.4 (4.7)			
Actual value at week 35					
n	103	12			
Mean (SD)	13.2 (6.3)	10.2 (4.9)			
Change from baseline at week 35					
n	103	12			
Mean (SD)	0.53 (3.71)	-1.17 (4.88)			
LS mean change (SE):	0.53 (0.37)	-1.17 (1.08)	1.70 (-0.54 ; 3.95)	0.45 (-0.15, 1.06)	-
p-value			0.1366		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:06

TABLE 2.1.4.3: Change from baseline (ANCOVA) in NIS-Sensation - ITT (as randomized) Population

Table page 13 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Cardiomyopathy					
yes					
Baseline value					
n	49	9			
Mean (SD)	14.7 (7.3)	13.3 (6.8)			
Actual value at week 35					
n	48	8			
Mean (SD)	15.0 (8.0)	13.6 (7.0)			
Change from baseline at week 35					
n	48	8			
Mean (SD)	0.43 (3.85)	0.56 (3.22)			
LS mean change (SE):	0.43 (0.54)	0.56 (1.32)	-0.14 (-2.95 ; 2.68)	-0.04 (-0.80, 0.73)	0.3176
p-value			0.9244		
no					
Baseline value					
n	95	15			
Mean (SD)	12.4 (5.2)	11.7 (4.5)			
Actual value at week 35					
n	93	11			
Mean (SD)	12.8 (6.1)	9.5 (4.4)			
Change from baseline at week 35					
n	93	11			
Mean (SD)	0.63 (3.52)	-1.09 (5.11)			
LS mean change (SE):	0.63 (0.39)	-1.09 (1.12)	1.73 (-0.62 ; 4.07)	0.46 (-0.18, 1.09)	-
p-value			0.1489		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:06

TABLE 2.1.5.1: Binary Outcome Analysis: mNIS+7 achieving a change of < 0 points (improvement) from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population
Table page 1 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Overall								
ITT (as randomized) Population	144	69 (47.9%)	24	7 (29.2%)	1.664 (0.870, 3.184) p=0.1237	2.306 (0.885, 6.007) p=0.0872	19.2% (-0.7%, 39.2%) p=0.0582	--
Age group								
< 65 years	100	50 (50.0%)	16	5 (31.3%)	1.600 (0.754, 3.396) p=0.2210	2.200 (0.712, 6.793) p=0.1705	18.8% (-6.0%, 43.5%) p=0.1374	0.8954
>= 65 years	44	19 (43.2%)	8	2 (25.0%)	1.727 (0.496, 6.012) p=0.3904	2.280 (0.413, 12.579) p=0.3442	18.2% (-15.2%, 51.6%) p=0.2858	
Sex group								
Male	100	44 (44.0%)	16	3 (18.8%)	2.347 (0.826, 6.664) p=0.1092	3.405 (0.913, 12.695) p=0.0680	25.3% (3.8%, 46.7%) p=0.0211	0.5736
Female	44	25 (56.8%)	8	4 (50.0%)	1.136 (0.543, 2.380) p=0.7347	1.316 (0.291, 5.949) p=0.7215	6.8% (-30.8%, 44.4%) p=0.7224	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:10

TABLE 2.1.5.1: Binary Outcome Analysis: mNIS+7 achieving a change of < 0 points (improvement) from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population
Table page 2 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Race group								
white	112	54 (48.2%)	19	6 (31.6%)	1.527 (0.766, 3.041) p=0.2288	2.017 (0.716, 5.684) p=0.1843	16.6% (-6.2%, 39.5%) p=0.1538	0.8727
other	30	14 (46.7%)	4	1 (25.0%)	1.867 (0.328, 10.635) p=0.4820	2.625 (0.244, 28.196) p=0.4256	21.7% (-24.4%, 67.7%) p=0.3563	
Region group								
North-America	21	13 (61.9%)	5	2 (40.0%)	1.548 (0.503, 4.766) p=0.4466	2.437 (0.332, 17.907) p=0.3812	21.9% (-25.8%, 69.6%) p=0.3681	0.4574
Europe	54	28 (51.9%)	10	2 (20.0%)	2.593 (0.731, 9.195) p=0.1402	4.308 (0.837, 22.182) p=0.0807	31.9% (3.7%, 60.0%) p=0.0266	
Rest of World	69	28 (40.6%)	9	3 (33.3%)	1.217 (0.463, 3.202) p=0.6901	1.366 (0.315, 5.922) p=0.6770	7.2% (-25.7%, 40.2%) p=0.6660	
Weight group								
< 65 kg	52	23 (44.2%)	4	1 (25.0%)	1.769 (0.315, 9.926) p=0.5167	2.379 (0.232, 24.415) p=0.4656	19.2% (-25.3%, 63.8%) p=0.3973	0.9864
>= 65 kg	89	44 (49.4%)	19	6 (31.6%)	1.566 (0.782, 3.135) p=0.2058	2.119 (0.739, 6.071) p=0.1622	17.9% (-5.5%, 41.2%) p=0.1337	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:10

TABLE 2.1.5.1: Binary Outcome Analysis: mNIS+7 achieving a change of < 0 points (improvement) from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population
Table page 3 of 5.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
NIS at baseline group									
< 50	87	47 (54.0%)	17	5 (29.4%)	1.837 (0.858, 3.933) p=0.1176	2.820 (0.915, 8.688) p=0.0710	24.6% (0.6%, 48.7%) p=0.0450	0.3714	
>=50	57	22 (38.6%)	7	2 (28.6%)	1.351 (0.400, 4.558) p=0.6279	1.571 (0.280, 8.814) p=0.6074	10.0% (-25.7%, 45.8%) p=0.5828		
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	47 (47.0%)	15	4 (26.7%)	1.762 (0.742, 4.184) p=0.1989	2.439 (0.727, 8.177) p=0.1487	20.3% (-4.1%, 44.8%) p=0.1027	0.9112	
no	44	22 (50.0%)	9	3 (33.3%)	1.500 (0.569, 3.957) p=0.4126	2.000 (0.443, 9.023) p=0.3672	16.7% (-17.5%, 50.8%) p=0.3389		
V30M Mutation group									
yes	85	41 (48.2%)	16	5 (31.3%)	1.544 (0.722, 3.299) p=0.2626	2.050 (0.656, 6.407) p=0.2170	17.0% (-8.1%, 42.1%) p=0.1843	0.8183	
no	59	28 (47.5%)	8	2 (25.0%)	1.898 (0.555, 6.494) p=0.3070	2.710 (0.505, 14.538) p=0.2448	22.5% (-10.1%, 55.1%) p=0.1769		

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:10

TABLE 2.1.5.1: Binary Outcome Analysis: mNIS+7 achieving a change of < 0 points (improvement) from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population
Table page 4 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Disease Stage group								
Stage 1	115	58 (50.4%)	18	6 (33.3%)	1.513 (0.768, 2.981) p=0.2312	2.035 (0.715, 5.792) p=0.1830	17.1% (-6.5%, 40.7%) p=0.1558	0.9952
Stage 2	29	11 (37.9%)	6	1 (16.7%)	2.276 (0.358, 14.456) p=0.3833	3.056 (0.314, 29.702) p=0.3358	21.3% (-13.4%, 55.9%) p=0.2291	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL								
yes	100	47 (47.0%)	15	4 (26.7%)	1.762 (0.742, 4.184) p=0.1989	2.439 (0.727, 8.177) p=0.1487	20.3% (-4.1%, 44.8%) p=0.1027	0.9112
no	44	22 (50.0%)	9	3 (33.3%)	1.500 (0.569, 3.957) p=0.4126	2.000 (0.443, 9.023) p=0.3672	16.7% (-17.5%, 50.8%) p=0.3389	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis								
yes	39	17 (43.6%)	7	1 (14.3%)	3.051 (0.480, 19.393) p=0.2371	4.636 (0.509, 42.246) p=0.1736	29.3% (-0.9%, 59.5%) p=0.0575	0.5659
no	105	52 (49.5%)	17	6 (35.3%)	1.403 (0.717, 2.748) p=0.3232	1.799 (0.620, 5.222) p=0.2803	14.2% (-10.4%, 38.9%) p=0.2578	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:10

TABLE 2.1.5.1: Binary Outcome Analysis: mNIS+7 achieving a change of < 0 points (improvement) from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population
Table page 5 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Cardiomyopathy								
yes	49	24 (49.0%)	9	2 (22.2%)	2.204 (0.628, 7.733) p=0.2172	3.360 (0.634, 17.819) p=0.1545	26.8% (-3.8%, 57.3%) p=0.0861	0.5514
no	95	45 (47.4%)	15	5 (33.3%)	1.421 (0.674, 2.998) p=0.3562	1.800 (0.572, 5.665) p=0.3150	14.0% (-11.8%, 39.9%) p=0.2879	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR:

Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:11

TABLE 2.1.5.2: Binary Outcome Analysis: mNIS+7 with a change of > 0 points (deterioration) from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population
Table page 1 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Overall								
ITT (as randomized) Population	144	69 (47.9%)	24	12 (50.0%)	0.974 (0.632, 1.501) p=0.9037	0.975 (0.403, 2.359) p=0.9558	-0.5% (-22.8%, 21.7%) p=0.9615	--
Age group								
< 65 years	100	47 (47.0%)	16	7 (43.8%)	1.074 (0.594, 1.944) p=0.8129	1.140 (0.394, 3.301) p=0.8089	3.2% (-23.0%, 29.5%) p=0.8079	0.4945
>= 65 years	44	22 (50.0%)	8	5 (62.5%)	0.800 (0.434, 1.476) p=0.4754	0.600 (0.128, 2.823) p=0.5179	-12.5% (-49.2%, 24.2%) p=0.5039	
Sex group								
Male	100	51 (51.0%)	16	9 (56.3%)	0.907 (0.565, 1.455) p=0.6847	0.810 (0.280, 2.343) p=0.6967	-5.3% (-31.5%, 21.0%) p=0.6946	0.6937
Female	44	18 (40.9%)	8	3 (37.5%)	1.091 (0.417, 2.856) p=0.8594	1.154 (0.244, 5.449) p=0.8566	3.4% (-33.1%, 40.0%) p=0.8550	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:15

TABLE 2.1.5.2: Binary Outcome Analysis: mNIS+7 with a change of > 0 points (deterioration) from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population
Table page 2 of 5.

EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction	
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)		RD (95% CI)
Race group								
white	112	53 (47.3%)	19	9 (47.4%)	0.999 (0.598, 1.668) p=0.9970	0.998 (0.377, 2.643) p=0.9970	-0.0% (-24.3%, 24.2%) p=0.9970	0.3729
other	30	15 (50.0%)	4	3 (75.0%)	0.667 (0.341, 1.302) p=0.2352	0.333 (0.031, 3.579) p=0.3643	-25.0% (-71.1%, 21.1%) p=0.2873	
Region group								
North-America	21	8 (38.1%)	5	3 (60.0%)	0.635 (0.258, 1.561) p=0.3224	0.410 (0.056, 3.014) p=0.3812	-21.9% (-69.6%, 25.8%) p=0.3681	0.6821
Europe	54	24 (44.4%)	10	4 (40.0%)	1.111 (0.492, 2.512) p=0.8001	1.200 (0.304, 4.743) p=0.7949	4.4% (-28.7%, 37.6%) p=0.7926	
Rest of World	69	37 (53.6%)	9	5 (55.6%)	0.965 (0.517, 1.802) p=0.9115	0.925 (0.229, 3.741) p=0.9129	-1.9% (-36.5%, 32.6%) p=0.9127	
Weight group								
< 65 kg	52	28 (53.8%)	4	2 (50.0%)	1.077 (0.392, 2.962) p=0.8858	1.167 (0.153, 8.922) p=0.8819	3.8% (-47.0%, 54.7%) p=0.8821	0.8331
>= 65 kg	89	40 (44.9%)	19	9 (47.4%)	0.949 (0.560, 1.607) p=0.8450	0.907 (0.336, 2.448) p=0.8472	-2.4% (-27.1%, 22.3%) p=0.8475	

Notes:
Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.
[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.
[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.
All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.
Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.
N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:15

TABLE 2.1.5.2: Binary Outcome Analysis: mNIS+7 with a change of > 0 points (deterioration) from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population
Table page 3 of 5.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
NIS at baseline group									
< 50	87	38 (43.7%)	17	8 (47.1%)	0.928 (0.531, 1.621) p=0.7934	0.872 (0.308, 2.474) p=0.7975	-3.4% (-29.3%, 22.5%) p=0.7982	0.9993	
>=50	57	31 (54.4%)	7	4 (57.1%)	0.952 (0.480, 1.887) p=0.8874	0.894 (0.183, 4.364) p=0.8901	-2.8% (-41.6%, 36.1%) p=0.8894		
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	51 (51.0%)	15	7 (46.7%)	1.093 (0.616, 1.940) p=0.7618	1.190 (0.401, 3.529) p=0.7545	4.3% (-22.7%, 31.4%) p=0.7538	0.4171	
no	44	18 (40.9%)	9	5 (55.6%)	0.736 (0.372, 1.459) p=0.3804	0.554 (0.130, 2.351) p=0.4231	-14.6% (-50.2%, 20.9%) p=0.4196		
V30M Mutation group									
yes	85	42 (49.4%)	16	7 (43.8%)	1.129 (0.622, 2.049) p=0.6889	1.256 (0.428, 3.681) p=0.6780	5.7% (-20.9%, 32.2%) p=0.6757	0.3343	
no	59	27 (45.8%)	8	5 (62.5%)	0.732 (0.400, 1.340) p=0.3121	0.506 (0.111, 2.315) p=0.3801	-16.7% (-52.6%, 19.1%) p=0.3605		

Notes:
Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.
[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.
[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.
All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.
Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.
N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:15

TABLE 2.1.5.2: Binary Outcome Analysis: mNIS+7 with a change of > 0 points (deterioration) from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population
Table page 4 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Disease Stage group								
Stage 1	115	53 (46.1%)	18	8 (44.4%)	1.037 (0.596, 1.803) p=0.8977	1.069 (0.393, 2.903) p=0.8965	1.6% (-23.1%, 26.3%) p=0.8963	0.5956
Stage 2	29	16 (55.2%)	6	4 (66.7%)	0.828 (0.430, 1.592) p=0.5706	0.615 (0.097, 3.908) p=0.6067	-11.5% (-53.3%, 30.3%) p=0.5903	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL								
yes	100	51 (51.0%)	15	7 (46.7%)	1.093 (0.616, 1.940) p=0.7618	1.190 (0.401, 3.529) p=0.7545	4.3% (-22.7%, 31.4%) p=0.7538	0.4171
no	44	18 (40.9%)	9	5 (55.6%)	0.736 (0.372, 1.459) p=0.3804	0.554 (0.130, 2.351) p=0.4231	-14.6% (-50.2%, 20.9%) p=0.4196	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis								
yes	39	18 (46.2%)	7	6 (85.7%)	0.538 (0.342, 0.848) p=0.0076	0.143 (0.016, 1.300) p=0.0842	-39.6% (-69.8%, -9.3%) p=0.0104	0.0232*
no	105	51 (48.6%)	17	6 (35.3%)	1.376 (0.702, 2.698) p=0.3524	1.731 (0.596, 5.027) p=0.3127	13.3% (-11.4%, 37.9%) p=0.2910	

Notes:
Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.
[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.
[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.
All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.
Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.
N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:15

TABLE 2.1.5.2: Binary Outcome Analysis: mNIS+7 with a change of > 0 points (deterioration) from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population
Table page 5 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Cardiomyopathy								
yes	49	21 (42.9%)	9	6 (66.7%)	0.643 (0.366, 1.130) p=0.1246	0.375 (0.084, 1.676) p=0.1991	-23.8% (-57.6%, 10.0%) p=0.1670	0.1320
no	95	48 (50.5%)	15	6 (40.0%)	1.263 (0.659, 2.422) p=0.4818	1.532 (0.506, 4.642) p=0.4508	10.5% (-16.2%, 37.3%) p=0.4406	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR:

Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:15

TABLE 2.1.5.3: Change from baseline (ANCOVA) in mNIS+7 - ITT (as randomized) Population

Table page 1 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Overall					
Baseline value					
n	144	24			
Mean (SD)	81.3 (43.4)	65.1 (33.5)			
Actual value at week 35					
n	138	19			
Mean (SD)	79.6 (42.8)	66.3 (37.5)			
Change from baseline at week 35					
n	138	19			
Mean (SD)	-0.04 (16.22)	4.06 (13.39)			
LS mean change (SE):	0.76 (1.76)	3.52 (3.71)	-2.76 (-10.55 ; 5.03)	-0.14 (-0.62, 0.35)	-
p-value			0.4854		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:18

TABLE 2.1.5.3: Change from baseline (ANCOVA) in mNIS+7 - ITT (as randomized) Population

Table page 2 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Age group					
< 65 years					
Baseline value					
n	100	16			
Mean (SD)	78.8 (44.1)	66.6 (33.0)			
Actual value at week 35					
n	97	12			
Mean (SD)	76.9 (42.9)	63.5 (32.3)			
Change from baseline at week 35					
n	97	12			
Mean (SD)	0.19 (14.55)	1.47 (11.04)			
LS mean change (SE):	0.19 (1.62)	1.47 (4.61)	-1.28 (-10.94 ; 8.38)	-0.08 (-0.69, 0.53)	0.3407
p-value			0.7937		
>= 65 years					
Baseline value					
n	44	8			
Mean (SD)	86.9 (41.6)	62.1 (36.6)			
Actual value at week 35					
n	41	7			
Mean (SD)	85.8 (42.4)	71.0 (47.6)			
Change from baseline at week 35					
n	41	7			
Mean (SD)	-0.57 (19.81)	8.51 (16.68)			
LS mean change (SE):	-0.57 (2.49)	8.51 (6.04)	-9.08 (-21.99 ; 3.83)	-0.56 (-1.39, 0.27)	-
p-value			0.1666		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:18

TABLE 2.1.5.3: Change from baseline (ANCOVA) in mNIS+7 - ITT (as randomized) Population

Table page 3 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Sex group					
Male					
Baseline value					
n	100	16			
Mean (SD)	83.2 (44.0)	78.8 (32.0)			
Actual value at week 35					
n	95	12			
Mean (SD)	83.1 (42.2)	83.8 (35.8)			
Change from baseline at week 35					
n	95	12			
Mean (SD)	2.03 (13.88)	5.50 (15.98)			
LS mean change (SE):	2.03 (1.61)	5.50 (4.54)	-3.47 (-13.00 ; 6.05)	-0.22 (-0.83, 0.39)	0.7350
p-value			0.4723		
Female					
Baseline value					
n	44	8			
Mean (SD)	76.9 (42.1)	37.6 (14.3)			
Actual value at week 35					
n	43	7			
Mean (SD)	71.8 (43.6)	36.3 (14.4)			
Change from baseline at week 35					
n	43	7			
Mean (SD)	-4.61 (19.90)	1.59 (7.66)			
LS mean change (SE):	-4.61 (2.40)	1.59 (5.95)	-6.20 (-18.87 ; 6.48)	-0.39 (-1.21, 0.44)	-
p-value			0.3357		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:18

TABLE 2.1.5.3: Change from baseline (ANCOVA) in mNIS+7 - ITT (as randomized) Population

Table page 4 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Race group					
white					
Baseline value					
n	112	19			
Mean (SD)	82.5 (41.4)	61.8 (33.4)			
Actual value at week 35					
n	107	15			
Mean (SD)	80.6 (40.4)	58.7 (31.0)			
Change from baseline at week 35					
n	107	15			
Mean (SD)	0.19 (17.69)	1.85 (9.78)			
LS mean change (SE):	0.19 (1.55)	1.85 (4.14)	-1.66 (-10.40 ; 7.08)	-0.10 (-0.65, 0.44)	0.2287
p-value			0.7081		
other					
Baseline value					
n	30	4			
Mean (SD)	79.7 (50.8)	82.2 (37.8)			
Actual value at week 35					
n	29	4			
Mean (SD)	78.6 (51.6)	94.5 (51.1)			
Change from baseline at week 35					
n	29	4			
Mean (SD)	-0.95 (10.09)	12.36 (22.65)			
LS mean change (SE):	-0.95 (2.98)	12.36 (8.02)	-13.31 (-30.22 ; 3.61)	-0.81 (-1.92, 0.30)	-
p-value			0.1222		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:18

TABLE 2.1.5.3: Change from baseline (ANCOVA) in mNIS+7 - ITT (as randomized) Population

Table page 5 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Region group					
North-America					
Baseline value					
n	21	5			
Mean (SD)	55.8 (43.4)	36.9 (31.4)			
Actual value at week 35					
n	21	5			
Mean (SD)	49.8 (45.8)	37.9 (26.9)			
Change from baseline at week 35					
n	21	5			
Mean (SD)	-6.06 (24.38)	1.06 (9.15)			
LS mean change (SE):	-6.06 (3.47)	1.06 (7.11)	-7.12 (-22.75 ; 8.51)	-0.43 (-1.47, 0.60)	0.8882
p-value			0.3698		
Europe					
Baseline value					
n	54	10			
Mean (SD)	79.6 (39.7)	71.0 (30.7)			
Actual value at week 35					
n	52	6			
Mean (SD)	77.5 (36.2)	70.4 (26.8)			
Change from baseline at week 35					
n	52	6			
Mean (SD)	-0.25 (12.32)	5.64 (10.45)			
LS mean change (SE):	-0.25 (2.20)	5.64 (6.49)	-5.89 (-19.43 ; 7.66)	-0.37 (-1.23, 0.50)	-
p-value			0.3918		
Rest of World					
Baseline value					
n	69	9			
Mean (SD)	90.3 (43.5)	74.1 (32.3)			
Actual value at week 35					
n	65	8			
Mean (SD)	90.9 (42.4)	80.9 (43.0)			
Change from baseline at week 35					
n	65	8			
Mean (SD)	2.07 (15.49)	4.75 (18.06)			
LS mean change (SE):	2.07 (1.97)	4.75 (5.62)	-2.68 (-14.45 ; 9.09)	-0.17 (-0.91, 0.58)	-
p-value			0.6531		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:18

TABLE 2.1.5.3: Change from baseline (ANCOVA) in mNIS+7 - ITT (as randomized) Population

Table page 6 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Weight group					
< 65 kg					
Baseline value					
n	52	4			
Mean (SD)	92.1 (42.2)	66.9 (19.5)			
Actual value at week 35					
n	51	3			
Mean (SD)	91.5 (43.5)	67.4 (25.5)			
Change from baseline at week 35					
n	51	3			
Mean (SD)	0.71 (13.36)	1.73 (9.72)			
LS mean change (SE):	0.71 (2.19)	1.73 (9.04)	-1.02 (-19.40 ; 17.36)	-0.06 (-1.26, 1.13)	0.8280
p-value			0.9130		
>= 65 kg					
Baseline value					
n	89	19			
Mean (SD)	74.8 (42.4)	65.4 (36.9)			
Actual value at week 35					
n	84	15			
Mean (SD)	72.6 (41.2)	65.5 (41.3)			
Change from baseline at week 35					
n	84	15			
Mean (SD)	-0.04 (17.28)	3.21 (13.69)			
LS mean change (SE):	-0.04 (1.71)	3.21 (4.04)	-3.26 (-11.93 ; 5.41)	-0.21 (-0.76, 0.35)	-
p-value			0.4591		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:18

TABLE 2.1.5.3: Change from baseline (ANCOVA) in mNIS+7 - ITT (as randomized) Population

Table page 7 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by NIS at baseline group					
< 50					
Baseline value					
n	87	17			
Mean (SD)	55.7 (26.9)	48.4 (23.3)			
Actual value at week 35					
n	85	13			
Mean (SD)	55.4 (29.9)	47.2 (25.2)			
Change from baseline at week 35					
n	85	13			
Mean (SD)	0.17 (17.00)	3.07 (9.16)			
LS mean change (SE):	0.17 (1.74)	3.07 (4.44)	-2.90 (-12.32 ; 6.52)	-0.18 (-0.77, 0.41)	0.6604
p-value			0.5444		
>=50					
Baseline value					
n	57	7			
Mean (SD)	120.3 (33.7)	105.5 (12.7)			
Actual value at week 35					
n	53	6			
Mean (SD)	118.3 (30.0)	107.6 (23.3)			
Change from baseline at week 35					
n	53	6			
Mean (SD)	-0.38 (15.03)	6.21 (20.89)			
LS mean change (SE):	-0.38 (2.20)	6.21 (6.54)	-6.59 (-20.21 ; 7.04)	-0.41 (-1.27, 0.46)	-
p-value			0.3410		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:19

TABLE 2.1.5.3: Change from baseline (ANCOVA) in mNIS+7 - ITT (as randomized) Population

Table page 8 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Previous treatment with Tetramer Stabilizer group					
yes					
Baseline value					
n	100	15			
Mean (SD)	82.7 (42.5)	59.3 (29.0)			
Actual value at week 35					
n	98	11			
Mean (SD)	82.9 (41.6)	64.0 (41.0)			
Change from baseline at week 35					
n	98	11			
Mean (SD)	1.40 (14.31)	5.79 (16.41)			
LS mean change (SE):	1.40 (1.60)	5.79 (4.78)	-4.39 (-14.36 ; 5.58)	-0.27 (-0.91, 0.36)	0.9143
p-value			0.3855		
no					
Baseline value					
n	44	9			
Mean (SD)	78.1 (45.7)	74.7 (39.9)			
Actual value at week 35					
n	40	8			
Mean (SD)	71.4 (45.1)	69.4 (34.5)			
Change from baseline at week 35					
n	40	8			
Mean (SD)	-3.56 (19.92)	1.69 (8.07)			
LS mean change (SE):	-3.56 (2.51)	1.69 (5.61)	-5.25 (-17.38 ; 6.89)	-0.33 (-1.11, 0.46)	-
p-value			0.3944		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:19

TABLE 2.1.5.3: Change from baseline (ANCOVA) in mNIS+7 - ITT (as randomized) Population

Table page 9 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by V30M Mutation group					
yes					
Baseline value					
n	85	16			
Mean (SD)	86.2 (41.6)	68.1 (28.3)			
Actual value at week 35					
n	83	12			
Mean (SD)	84.9 (39.2)	73.3 (37.1)			
Change from baseline at week 35					
n	83	12			
Mean (SD)	0.14 (14.79)	3.28 (14.75)			
LS mean change (SE):	0.14 (1.76)	3.28 (4.62)	-3.14 (-12.91 ; 6.63)	-0.19 (-0.81, 0.42)	0.7519
p-value			0.5265		
no					
Baseline value					
n	59	8			
Mean (SD)	74.2 (45.3)	59.0 (43.7)			
Actual value at week 35					
n	55	7			
Mean (SD)	71.6 (47.0)	54.2 (37.8)			
Change from baseline at week 35					
n	55	7			
Mean (SD)	-0.30 (18.31)	5.40 (11.66)			
LS mean change (SE):	-0.30 (2.16)	5.40 (6.05)	-5.71 (-18.41 ; 6.99)	-0.35 (-1.16, 0.45)	-
p-value			0.3758		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:19

TABLE 2.1.5.3: Change from baseline (ANCOVA) in mNIS+7 - ITT (as randomized) Population

Table page 10 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Disease Stage group					
Stage 1					
Baseline value					
n	115	18			
Mean (SD)	70.9 (37.9)	55.3 (31.8)			
Actual value at week 35					
n	111	14			
Mean (SD)	70.4 (39.1)	49.8 (26.1)			
Change from baseline at week 35					
n	111	14			
Mean (SD)	0.57 (16.44)	1.58 (10.41)			
LS mean change (SE):	0.57 (1.51)	1.58 (4.25)	-1.01 (-9.93 ; 7.90)	-0.06 (-0.62, 0.50)	0.1644
p-value			0.8225		
Stage 2					
Baseline value					
n	29	6			
Mean (SD)	122.6 (39.4)	94.4 (18.6)			
Actual value at week 35					
n	27	5			
Mean (SD)	117.2 (36.7)	112.4 (22.5)			
Change from baseline at week 35					
n	27	5			
Mean (SD)	-2.54 (15.33)	11.00 (19.33)			
LS mean change (SE):	-2.54 (3.06)	11.00 (7.12)	-13.54 (-28.85 ; 1.77)	-0.83 (-1.85, 0.19)	-
p-value			0.0825		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:19

TABLE 2.1.5.3: Change from baseline (ANCOVA) in mNIS+7 - ITT (as randomized) Population

Table page 11 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL					
yes					
Baseline value					
n	100	15			
Mean (SD)	82.7 (42.5)	59.3 (29.0)			
Actual value at week 35					
n	98	11			
Mean (SD)	82.9 (41.6)	64.0 (41.0)			
Change from baseline at week 35					
n	98	11			
Mean (SD)	1.40 (14.31)	5.79 (16.41)			
LS mean change (SE):	1.40 (1.60)	5.79 (4.78)	-4.39 (-14.36 ; 5.58)	-0.27 (-0.91, 0.36)	0.9143
p-value			0.3855		
no					
Baseline value					
n	44	9			
Mean (SD)	78.1 (45.7)	74.7 (39.9)			
Actual value at week 35					
n	40	8			
Mean (SD)	71.4 (45.1)	69.4 (34.5)			
Change from baseline at week 35					
n	40	8			
Mean (SD)	-3.56 (19.92)	1.69 (8.07)			
LS mean change (SE):	-3.56 (2.51)	1.69 (5.61)	-5.25 (-17.38 ; 6.89)	-0.33 (-1.11, 0.46)	-
p-value			0.3944		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:19

TABLE 2.1.5.3: Change from baseline (ANCOVA) in mNIS+7 - ITT (as randomized) Population

Table page 12 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis					
yes					
Baseline value					
n	39	7			
Mean (SD)	94.4 (46.0)	73.7 (33.5)			
Actual value at week 35					
n	35	7			
Mean (SD)	94.6 (47.0)	84.9 (42.2)			
Change from baseline at week 35					
n	35	7			
Mean (SD)	1.49 (14.05)	11.26 (17.57)			
LS mean change (SE):	1.49 (2.68)	11.26 (6.00)	-9.78 (-22.77 ; 3.21)	-0.60 (-1.45, 0.24)	0.2536
p-value			0.1391		
no					
Baseline value					
n	105	17			
Mean (SD)	76.4 (41.6)	61.5 (33.9)			
Actual value at week 35					
n	103	12			
Mean (SD)	74.5 (40.2)	55.4 (31.3)			
Change from baseline at week 35					
n	103	12			
Mean (SD)	-0.56 (16.93)	-0.14 (8.54)			
LS mean change (SE):	-0.56 (1.56)	-0.14 (4.58)	-0.42 (-9.99 ; 9.15)	-0.03 (-0.63, 0.58)	-
p-value			0.9315		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:19

TABLE 2.1.5.3: Change from baseline (ANCOVA) in mNIS+7 - ITT (as randomized) Population

Table page 13 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Cardiomyopathy					
yes					
Baseline value					
n	49	9			
Mean (SD)	94.0 (45.1)	76.4 (32.0)			
Actual value at week 35					
n	45	8			
Mean (SD)	93.6 (45.5)	87.3 (39.6)			
Change from baseline at week 35					
n	45	8			
Mean (SD)	0.66 (13.78)	9.04 (17.44)			
LS mean change (SE):	0.66 (2.38)	9.04 (5.64)	-8.38 (-20.47 ; 3.71)	-0.52 (-1.30, 0.26)	0.3434
p-value			0.1729		
no					
Baseline value					
n	95	15			
Mean (SD)	74.7 (41.2)	58.3 (33.6)			
Actual value at week 35					
n	93	11			
Mean (SD)	72.8 (39.9)	51.0 (28.6)			
Change from baseline at week 35					
n	93	11			
Mean (SD)	-0.38 (17.34)	0.44 (8.70)			
LS mean change (SE):	-0.38 (1.65)	0.44 (4.81)	-0.82 (-10.86 ; 9.23)	-0.05 (-0.68, 0.58)	-
p-value			0.8723		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:19

TABLE 2.1.6.1: Binary Outcome Analysis: mNIS+7 touch-pressure subdomain achieving a change of < 0 points (improvement) from baseline to week - ITT (as randomized) Population

Table page 1 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI) p-value	OR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value	
Overall								
ITT (as randomized) Population	144	62 (43.1%)	24	5 (20.8%)	2.006 (0.897, 4.487) p=0.0899	2.643 (0.927, 7.534) p=0.0690	18.9% (0.6%, 37.1%) p=0.0427	--
Age group								
< 65 years	100	40 (40.0%)	16	3 (18.8%)	2.133 (0.748, 6.083) p=0.1564	2.889 (0.774, 10.788) p=0.1145	21.2% (-0.1%, 42.6%) p=0.0516	0.7324
>= 65 years	44	22 (50.0%)	8	2 (25.0%)	2.000 (0.581, 6.884) p=0.2717	3.000 (0.545, 16.520) p=0.2069	25.0% (-8.4%, 58.4%) p=0.1429	
Sex group								
Male	100	44 (44.0%)	16	2 (12.5%)	3.520 (0.945, 13.112) p=0.0607	5.500 (1.187, 25.484) p=0.0293	31.5% (12.6%, 50.4%) p=0.0011	0.1861
Female	44	18 (40.9%)	8	3 (37.5%)	1.091 (0.417, 2.856) p=0.8594	1.154 (0.244, 5.449) p=0.8566	3.4% (-33.1%, 40.0%) p=0.8550	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:23

TABLE 2.1.6.1: Binary Outcome Analysis: mNIS+7 touch-pressure subdomain achieving a change of < 0 points (improvement) from baseline to week - ITT (as randomized) Population

Table page 2 of 5.

	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Race group								
white	112	44 (39.3%)	19	5 (26.3%)	1.493 (0.680, 3.279) p=0.3182	1.812 (0.610, 5.385) p=0.2849	13.0% (13.0%, 13.0%) p=.	0.1218
other	30	17 (56.7%)	4	0 (0.0%)	5.645* (0.400, 79.717) p=0.2001	11.667* (0.577, 235.922) p=0.1093	56.7% (56.7%, 56.7%) p=.	
Region group								
North-America	21	10 (47.6%)	5	1 (20.0%)	2.381 (0.390, 14.542) p=0.3474	3.636 (0.346, 38.232) p=0.2822	27.6% (-13.4%, 68.7%) p=0.1873	0.8987
Europe	54	24 (44.4%)	10	2 (20.0%)	2.222 (0.621, 7.952) p=0.2196	3.200 (0.621, 16.494) p=0.1645	24.4% (-3.7%, 52.6%) p=0.0883	
Rest of World	69	28 (40.6%)	9	2 (22.2%)	1.826 (0.520, 6.407) p=0.3471	2.390 (0.462, 12.363) p=0.2987	18.4% (-11.2%, 47.9%) p=0.2231	
Weight group								
< 65 kg	52	20 (38.5%)	4	1 (25.0%)	1.538 (0.272, 8.694) p=0.6259	1.875 (0.182, 19.293) p=0.5971	13.5% (-31.0%, 57.9%) p=0.5528	0.5588
>= 65 kg	89	41 (46.1%)	19	4 (21.1%)	2.188 (0.890, 5.378) p=0.0879	3.203 (0.985, 10.414) p=0.0530	25.0% (4.0%, 46.1%) p=0.0199	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:23

TABLE 2.1.6.1: Binary Outcome Analysis: mNIS+7 touch-pressure subdomain achieving a change of < 0 points (improvement) from baseline to week - ITT (as randomized) Population

Table page 3 of 5.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
NIS at baseline group									
< 50	87	39 (44.8%)	17	4 (23.5%)	1.905 (0.784, 4.631) p=0.1549	2.641 (0.797, 8.747) p=0.1120	21.3% (-1.4%, 44.0%) p=0.0661	0.8866	
>=50	57	23 (40.4%)	7	1 (14.3%)	2.825 (0.448, 17.817) p=0.2692	4.059 (0.458, 35.982) p=0.2083	26.1% (-2.8%, 54.9%) p=0.0769		
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	40 (40.0%)	15	4 (26.7%)	1.500 (0.627, 3.591) p=0.3626	1.833 (0.545, 6.162) p=0.3271	13.3% (-11.0%, 37.7%) p=0.2832	0.1596	
no	44	22 (50.0%)	9	1 (11.1%)	4.500 (0.693, 29.236) p=0.1152	8.000 (0.921, 69.454) p=0.0593	38.9% (13.6%, 64.2%) p=0.0026		
V30M Mutation group									
yes	85	33 (38.8%)	16	4 (25.0%)	1.553 (0.638, 3.780) p=0.3322	1.904 (0.566, 6.402) p=0.2981	13.8% (-9.8%, 37.4%) p=0.2512	0.2048	
no	59	29 (49.2%)	8	1 (12.5%)	3.932 (0.617, 25.049) p=0.1473	6.767 (0.783, 58.473) p=0.0823	36.7% (10.4%, 62.9%) p=0.0062		

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:24

TABLE 2.1.6.1: Binary Outcome Analysis: mNIS+7 touch-pressure subdomain achieving a change of < 0 points (improvement) from baseline to week - ITT (as randomized) Population

Table page 4 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Disease Stage group								
Stage 1	115	47 (40.9%)	18	5 (27.8%)	1.471 (0.677, 3.199) p=0.3298	1.797 (0.600, 5.379) p=0.2947	13.1% (-9.5%, 35.6%) p=0.2553	0.1097
Stage 2	29	15 (51.7%)	6	0 (0.0%)	7.233* (0.489, 106.913) p=0.1499	13.897* (0.717, 269.313) p=0.0818	51.7% (-16.1%, 119.5%) p=0.1349	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL								
yes	100	40 (40.0%)	15	4 (26.7%)	1.500 (0.627, 3.591) p=0.3626	1.833 (0.545, 6.162) p=0.3271	13.3% (-11.0%, 37.7%) p=0.2832	0.1596
no	44	22 (50.0%)	9	1 (11.1%)	4.500 (0.693, 29.236) p=0.1152	8.000 (0.921, 69.454) p=0.0593	38.9% (13.6%, 64.2%) p=0.0026	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis								
yes	39	17 (43.6%)	7	1 (14.3%)	3.051 (0.480, 19.393) p=0.2371	4.636 (0.509, 42.246) p=0.1736	29.3% (-0.9%, 59.5%) p=0.0575	0.6365
no	105	45 (42.9%)	17	4 (23.5%)	1.821 (0.752, 4.413) p=0.1842	2.438 (0.745, 7.976) p=0.1407	19.3% (-2.9%, 41.6%) p=0.0890	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:24

TABLE 2.1.6.1: Binary Outcome Analysis: mNIS+7 touch-pressure subdomain achieving a change of < 0 points (improvement) from baseline to week - ITT (as randomized) Population

Table page 5 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Cardiomyopathy								
yes	49	24 (49.0%)	9	1 (11.1%)	4.408 (0.680, 28.596) p=0.1200	7.680 (0.892, 66.129) p=0.0635	37.9% (13.0%, 62.7%) p=0.0028	0.1755
no	95	38 (40.0%)	15	4 (26.7%)	1.500 (0.626, 3.597) p=0.3635	1.833 (0.544, 6.184) p=0.3285	13.3% (-11.1%, 37.8%) p=0.2852	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:24

TABLE 2.1.6.2: Binary Outcome Analysis: mNIS+7 touch-pressure subdomain with a change of > 0 points (deterioration) from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population

Table page 1 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI) p=0.2079	OR (95% CI) p=0.2515	RD (95% CI) p=0.2510	
Overall								
ITT (as randomized) Population	144	46 (31.9%)	24	11 (45.8%)	0.730 (0.447, 1.191) p=0.2079	0.595 (0.245, 1.444) p=0.2515	-12.6% (-34.2%, 8.9%) p=0.2510	--
Age group								
< 65 years	100	35 (35.0%)	16	6 (37.5%)	0.933 (0.470, 1.855) p=0.8439	0.897 (0.301, 2.676) p=0.8460	-2.5% (-28.0%, 23.0%) p=0.8476	0.1436
>= 65 years	44	11 (25.0%)	8	5 (62.5%)	0.400 (0.191, 0.840) p=0.0155	0.200 (0.041, 0.977) p=0.0467	-37.5% (-73.4%, -1.6%) p=0.0407	
Sex group								
Male	100	34 (34.0%)	16	9 (56.3%)	0.604 (0.363, 1.008) p=0.0536	0.401 (0.137, 1.169) p=0.0941	-22.3% (-48.3%, 3.8%) p=0.0937	0.2389
Female	44	12 (27.3%)	8	2 (25.0%)	1.091 (0.299, 3.977) p=0.8951	1.125 (0.199, 6.361) p=0.8940	2.3% (-30.5%, 35.0%) p=0.8919	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:28

TABLE 2.1.6.2: Binary Outcome Analysis: mNIS+7 touch-pressure subdomain with a change of > 0 points (deterioration) from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population

Table page 2 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Race group								
white	112	37 (33.0%)	19	9 (47.4%)	0.697 (0.405, 1.200) p=0.1928	0.548 (0.205, 1.465) p=0.2306	-14.3% (-38.4%, 9.7%) p=0.2434	0.8610
other	30	9 (30.0%)	4	2 (50.0%)	0.600 (0.195, 1.843) p=0.3723	0.429 (0.052, 3.534) p=0.4312	-20.0% (-71.7%, 31.7%) p=0.4481	
Region group								
North-America	21	6 (28.6%)	5	3 (60.0%)	0.476 (0.178, 1.275) p=0.1397	0.267 (0.035, 2.019) p=0.2006	-31.4% (-78.5%, 15.7%) p=0.1908	0.4343
Europe	54	17 (31.5%)	10	3 (30.0%)	1.049 (0.376, 2.926) p=0.9266	1.072 (0.247, 4.660) p=0.9260	1.5% (-29.5%, 32.5%) p=0.9253	
Rest of World	69	23 (33.3%)	9	5 (55.6%)	0.600 (0.306, 1.176) p=0.1368	0.400 (0.098, 1.633) p=0.2018	-22.2% (-56.5%, 12.1%) p=0.2044	
Weight group								
< 65 kg	52	17 (32.7%)	4	1 (25.0%)	1.308 (0.229, 7.462) p=0.7627	1.457 (0.141, 15.069) p=0.7521	7.7% (-36.6%, 52.0%) p=0.7337	0.3938
>= 65 kg	89	28 (31.5%)	19	9 (47.4%)	0.664 (0.378, 1.168) p=0.1554	0.510 (0.187, 1.394) p=0.1894	-15.9% (-40.3%, 8.5%) p=0.2020	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:28

TABLE 2.1.6.2: Binary Outcome Analysis: mNIS+7 touch-pressure subdomain with a change of > 0 points (deterioration) from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population

Table page 3 of 5.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
NIS at baseline group									
< 50	87	29 (33.3%)	17	6 (35.3%)	0.944 (0.465, 1.919) p=0.8744	0.917 (0.308, 2.726) p=0.8757	-2.0% (-26.7%, 22.8%) p=0.8768	0.0914	
>=50	57	17 (29.8%)	7	5 (71.4%)	0.418 (0.226, 0.772) p=0.0054	0.170 (0.030, 0.964) p=0.0453	-41.6% (-77.1%, -6.1%) p=0.0217		
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	36 (36.0%)	15	6 (40.0%)	0.900 (0.459, 1.763) p=0.7588	0.844 (0.278, 2.562) p=0.7643	-4.0% (-30.5%, 22.5%) p=0.7675	0.2370	
no	44	10 (22.7%)	9	5 (55.6%)	0.409 (0.184, 0.909) p=0.0283	0.235 (0.053, 1.046) p=0.0573	-32.8% (-67.6%, 1.9%) p=0.0640		
V30M Mutation group									
yes	85	28 (32.9%)	16	7 (43.8%)	0.753 (0.400, 1.418) p=0.3796	0.632 (0.213, 1.872) p=0.4071	-10.8% (-37.1%, 15.5%) p=0.4202	0.7156	
no	59	18 (30.5%)	8	4 (50.0%)	0.610 (0.276, 1.348) p=0.2220	0.439 (0.099, 1.953) p=0.2797	-19.5% (-56.1%, 17.1%) p=0.2964		

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:28

TABLE 2.1.6.2: Binary Outcome Analysis: mNIS+7 touch-pressure subdomain with a change of > 0 points (deterioration) from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population

Table page 4 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Disease Stage group								
Stage 1	115	40 (34.8%)	18	6 (33.3%)	1.043 (0.518, 2.100) p=0.9051	1.067 (0.372, 3.056) p=0.9043	1.4% (-22.0%, 24.9%) p=0.9036	0.0112*
Stage 2	29	6 (20.7%)	6	5 (83.3%)	0.248 (0.112, 0.551) p=0.0006	0.052 (0.005, 0.535) p=0.0129	-62.6% (-95.9%, -29.4%) p=0.0002	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL								
yes	100	36 (36.0%)	15	6 (40.0%)	0.900 (0.459, 1.763) p=0.7588	0.844 (0.278, 2.562) p=0.7643	-4.0% (-30.5%, 22.5%) p=0.7675	0.2370
no	44	10 (22.7%)	9	5 (55.6%)	0.409 (0.184, 0.909) p=0.0283	0.235 (0.053, 1.046) p=0.0573	-32.8% (-67.6%, 1.9%) p=0.0640	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis								
yes	39	10 (25.6%)	7	5 (71.4%)	0.359 (0.176, 0.731) p=0.0047	0.138 (0.023, 0.826) p=0.0301	-45.8% (-82.0%, -9.6%) p=0.0131	0.0641
no	105	36 (34.3%)	17	6 (35.3%)	0.971 (0.484, 1.948) p=0.9349	0.957 (0.327, 2.798) p=0.9353	-1.0% (-25.5%, 23.5%) p=0.9356	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:28

TABLE 2.1.6.2: Binary Outcome Analysis: mNIS+7 touch-pressure subdomain with a change of > 0 points (deterioration) from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population

Table page 5 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Cardiomyopathy								
yes	49	12 (24.5%)	9	6 (66.7%)	0.367 (0.187, 0.721) p=0.0036	0.162 (0.035, 0.750) p=0.0199	-42.2% (-75.2%, -9.1%) p=0.0124	0.0531
no	95	34 (35.8%)	15	5 (33.3%)	1.074 (0.500, 2.307) p=0.8554	1.115 (0.352, 3.530) p=0.8534	2.5% (-23.3%, 28.2%) p=0.8516	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:28

TABLE 2.1.6.3: Change from baseline (ANCOVA) in mNIS+7 touch-pressure subdomain - ITT (as randomized) Population

Table page 1 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Overall					
Baseline value					
n	144	24			
Mean (SD)	10.2 (8.9)	7.8 (5.6)			
Actual value at week 35					
n	138	19			
Mean (SD)	9.1 (8.7)	9.7 (6.6)			
Change from baseline at week 35					
n	138	19			
Mean (SD)	-0.86 (7.21)	2.32 (5.14)			
LS mean change (SE):	-0.05 (0.68)	2.01 (1.49)	-2.06 (-5.17 ; 1.05)	-0.26 (-0.74, 0.22)	-
p-value			0.1927		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:31

TABLE 2.1.6.3: Change from baseline (ANCOVA) in mNIS+7 touch-pressure subdomain - ITT (as randomized) Population

Table page 2 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Age group					
< 65 years					
Baseline value					
n	100	16			
Mean (SD)	9.0 (8.2)	8.6 (6.1)			
Actual value at week 35					
n	97	12			
Mean (SD)	8.9 (8.8)	9.7 (6.5)			
Change from baseline at week 35					
n	97	12			
Mean (SD)	-0.04 (6.51)	2.17 (4.63)			
LS mean change (SE):	-0.04 (0.71)	2.17 (2.01)	-2.20 (-6.40 ; 1.99)	-0.32 (-0.92, 0.29)	0.3696
p-value			0.3012		
>= 65 years					
Baseline value					
n	44	8			
Mean (SD)	12.8 (9.9)	6.2 (4.5)			
Actual value at week 35					
n	41	7			
Mean (SD)	9.5 (8.4)	9.7 (7.2)			
Change from baseline at week 35					
n	41	7			
Mean (SD)	-2.80 (8.43)	2.59 (6.31)			
LS mean change (SE):	-2.80 (1.08)	2.59 (2.63)	-5.40 (-11.01 ; 0.21)	-0.76 (-1.60, 0.08)	-
p-value			0.0593		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:31

TABLE 2.1.6.3: Change from baseline (ANCOVA) in mNIS+7 touch-pressure subdomain - ITT (as randomized) Population

Table page 3 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Sex group					
Male					
Baseline value					
n	100	16			
Mean (SD)	9.7 (6.8)	8.7 (6.0)			
Actual value at week 35					
n	95	12			
Mean (SD)	9.3 (7.8)	11.2 (6.2)			
Change from baseline at week 35					
n	95	12			
Mean (SD)	-0.28 (6.45)	2.75 (4.83)			
LS mean change (SE):	-0.28 (0.72)	2.75 (2.02)	-3.03 (-7.27 ; 1.20)	-0.43 (-1.04, 0.18)	0.8457
p-value			0.1593		
Female					
Baseline value					
n	44	8			
Mean (SD)	11.2 (12.4)	6.1 (4.8)			
Actual value at week 35					
n	43	7			
Mean (SD)	8.4 (10.4)	7.1 (6.8)			
Change from baseline at week 35					
n	43	7			
Mean (SD)	-2.14 (8.61)	1.59 (5.96)			
LS mean change (SE):	-2.14 (1.07)	1.59 (2.65)	-3.73 (-9.36 ; 1.91)	-0.52 (-1.35, 0.30)	-
p-value			0.1932		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:31

TABLE 2.1.6.3: Change from baseline (ANCOVA) in mNIS+7 touch-pressure subdomain - ITT (as randomized) Population

Table page 4 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Race group					
white					
Baseline value					
n	112	19			
Mean (SD)	10.5 (9.1)	7.8 (4.7)			
Actual value at week 35					
n	107	15			
Mean (SD)	9.3 (8.8)	8.7 (5.4)			
Change from baseline at week 35					
n	107	15			
Mean (SD)	-0.77 (7.77)	2.01 (5.14)			
LS mean change (SE):	-0.77 (0.69)	2.01 (1.83)	-2.78 (-6.65 ; 1.08)	-0.39 (-0.94, 0.16)	0.6530
p-value			0.1564		
other					
Baseline value					
n	30	4			
Mean (SD)	9.8 (8.2)	10.0 (9.1)			
Actual value at week 35					
n	29	4			
Mean (SD)	8.6 (8.1)	13.5 (10.0)			
Change from baseline at week 35					
n	29	4			
Mean (SD)	-1.20 (5.06)	3.50 (5.74)			
LS mean change (SE):	-1.20 (1.32)	3.50 (3.55)	-4.70 (-12.17 ; 2.77)	-0.65 (-1.75, 0.45)	-
p-value			0.2157		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:31

TABLE 2.1.6.3: Change from baseline (ANCOVA) in mNIS+7 touch-pressure subdomain - ITT (as randomized) Population

Table page 5 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Region group					
North-America					
Baseline value					
n	21	5			
Mean (SD)	11.5 (12.0)	7.4 (9.0)			
Actual value at week 35					
n	21	5			
Mean (SD)	8.6 (13.2)	10.0 (7.9)			
Change from baseline at week 35					
n	21	5			
Mean (SD)	-2.95 (12.00)	2.63 (4.54)			
LS mean change (SE):	-2.95 (1.53)	2.63 (3.14)	-5.57 (-12.48 ; 1.33)	-0.77 (-1.82, 0.29)	0.5646
p-value			0.1130		
Europe					
Baseline value					
n	54	10			
Mean (SD)	9.8 (6.9)	8.8 (5.6)			
Actual value at week 35					
n	52	6			
Mean (SD)	8.6 (6.2)	8.7 (6.9)			
Change from baseline at week 35					
n	52	6			
Mean (SD)	-0.54 (4.84)	0.33 (3.72)			
LS mean change (SE):	-0.54 (0.97)	0.33 (2.87)	-0.87 (-6.86 ; 5.11)	-0.12 (-0.99, 0.74)	-
p-value			0.7739		
Rest of World					
Baseline value					
n	69	9			
Mean (SD)	10.1 (9.3)	7.0 (3.6)			
Actual value at week 35					
n	65	8			
Mean (SD)	9.6 (8.7)	10.3 (6.4)			
Change from baseline at week 35					
n	65	8			
Mean (SD)	-0.44 (6.78)	3.63 (6.39)			
LS mean change (SE):	-0.44 (0.87)	3.63 (2.48)	-4.07 (-9.27 ; 1.13)	-0.57 (-1.33, 0.18)	-
p-value			0.1244		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:31

TABLE 2.1.6.3: Change from baseline (ANCOVA) in mNIS+7 touch-pressure subdomain - ITT (as randomized) Population

Table page 6 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Weight group					
< 65 kg					
Baseline value					
n	52	4			
Mean (SD)	10.9 (8.5)	9.3 (2.2)			
Actual value at week 35					
n	51	3			
Mean (SD)	10.9 (8.7)	10.7 (2.3)			
Change from baseline at week 35					
n	51	3			
Mean (SD)	0.12 (4.20)	1.00 (3.61)			
LS mean change (SE):	0.12 (0.99)	1.00 (4.10)	-0.88 (-9.22 ; 7.45)	-0.12 (-1.31, 1.07)	0.4937
p-value			0.8346		
>= 65 kg					
Baseline value					
n	89	19			
Mean (SD)	9.6 (8.7)	7.4 (6.2)			
Actual value at week 35					
n	84	15			
Mean (SD)	7.7 (7.9)	9.3 (7.4)			
Change from baseline at week 35					
n	84	15			
Mean (SD)	-1.47 (8.62)	2.61 (5.62)			
LS mean change (SE):	-1.47 (0.77)	2.61 (1.83)	-4.08 (-8.01 ; -0.15)	-0.57 (-1.13, -0.01)	-
p-value			0.0420		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:31

TABLE 2.1.6.3: Change from baseline (ANCOVA) in mNIS+7 touch-pressure subdomain - ITT (as randomized) Population

Table page 7 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by NIS at baseline group					
< 50					
Baseline value					
n	87	17			
Mean (SD)	8.0 (8.2)	6.8 (5.9)			
Actual value at week 35					
n	85	13			
Mean (SD)	6.7 (7.7)	8.6 (7.1)			
Change from baseline at week 35					
n	85	13			
Mean (SD)	-0.99 (7.53)	2.01 (5.47)			
LS mean change (SE):	-0.99 (0.76)	2.01 (1.95)	-3.00 (-7.14 ; 1.15)	-0.42 (-1.02, 0.17)	0.8583
p-value			0.1551		
>=50					
Baseline value					
n	57	7			
Mean (SD)	13.5 (9.0)	10.3 (4.4)			
Actual value at week 35					
n	53	6			
Mean (SD)	12.8 (8.9)	12.0 (5.1)			
Change from baseline at week 35					
n	53	6			
Mean (SD)	-0.66 (6.74)	3.00 (4.73)			
LS mean change (SE):	-0.66 (0.97)	3.00 (2.88)	-3.66 (-9.65 ; 2.34)	-0.51 (-1.38, 0.36)	-
p-value			0.2300		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:31

TABLE 2.1.6.3: Change from baseline (ANCOVA) in mNIS+7 touch-pressure subdomain - ITT (as randomized) Population

Table page 8 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Previous treatment					
with Tetramer Stabilizer group					
yes					
Baseline value					
n	100	15			
Mean (SD)	9.4 (7.6)	6.7 (4.3)			
Actual value at week 35					
n	98	11			
Mean (SD)	9.4 (7.6)	8.9 (5.6)			
Change from baseline at week 35					
n	98	11			
Mean (SD)	0.01 (5.72)	2.55 (4.78)			
LS mean change (SE):	0.01 (0.70)	2.55 (2.09)	-2.53 (-6.88 ; 1.82)	-0.36 (-1.00, 0.27)	0.4751
p-value			0.2522		
no					
Baseline value					
n	44	9			
Mean (SD)	11.9 (11.2)	9.8 (7.2)			
Actual value at week 35					
n	40	8			
Mean (SD)	8.2 (10.9)	10.8 (8.0)			
Change from baseline at week 35					
n	40	8			
Mean (SD)	-3.00 (9.73)	2.02 (5.92)			
LS mean change (SE):	-3.00 (1.10)	2.02 (2.45)	-5.02 (-10.32 ; 0.28)	-0.71 (-1.51, 0.08)	-
p-value			0.0634		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:31

TABLE 2.1.6.3: Change from baseline (ANCOVA) in mNIS+7 touch-pressure subdomain - ITT (as randomized) Population

Table page 9 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by V30M Mutation group					
yes					
Baseline value					
n	85	16			
Mean (SD)	9.9 (8.3)	7.2 (4.2)			
Actual value at week 35					
n	83	12			
Mean (SD)	9.2 (7.9)	10.2 (6.2)			
Change from baseline at week 35					
n	83	12			
Mean (SD)	-0.26 (5.79)	3.08 (6.32)			
LS mean change (SE):	-0.26 (0.77)	3.08 (2.02)	-3.35 (-7.62 ; 0.93)	-0.47 (-1.09, 0.14)	0.8737
p-value			0.1240		
no					
Baseline value					
n	59	8			
Mean (SD)	10.6 (9.7)	9.1 (8.0)			
Actual value at week 35					
n	55	7			
Mean (SD)	8.8 (9.8)	8.9 (7.6)			
Change from baseline at week 35					
n	55	7			
Mean (SD)	-1.76 (8.93)	1.02 (1.72)			
LS mean change (SE):	-1.76 (0.94)	1.02 (2.65)	-2.78 (-8.34 ; 2.77)	-0.39 (-1.20, 0.41)	-
p-value			0.3240		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:31

TABLE 2.1.6.3: Change from baseline (ANCOVA) in mNIS+7 touch-pressure subdomain - ITT (as randomized) Population

Table page 10 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Disease Stage group					
Stage 1					
Baseline value					
n	115	18			
Mean (SD)	8.7 (8.7)	8.0 (6.0)			
Actual value at week 35					
n	111	14			
Mean (SD)	7.7 (7.8)	8.6 (6.8)			
Change from baseline at week 35					
n	111	14			
Mean (SD)	-0.70 (6.90)	1.72 (5.37)			
LS mean change (SE):	-0.70 (0.67)	1.72 (1.88)	-2.42 (-6.37 ; 1.52)	-0.34 (-0.91, 0.22)	0.4362
p-value			0.2260		
Stage 2					
Baseline value					
n	29	6			
Mean (SD)	16.2 (6.7)	7.3 (4.7)			
Actual value at week 35					
n	27	5			
Mean (SD)	14.7 (9.8)	12.8 (5.2)			
Change from baseline at week 35					
n	27	5			
Mean (SD)	-1.52 (8.48)	4.00 (4.53)			
LS mean change (SE):	-1.52 (1.35)	4.00 (3.15)	-5.52 (-12.28 ; 1.25)	-0.76 (-1.78, 0.25)	-
p-value			0.1091		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:31

TABLE 2.1.6.3: Change from baseline (ANCOVA) in mNIS+7 touch-pressure subdomain - ITT (as randomized) Population

Table page 11 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL					
yes					
Baseline value					
n	100	15			
Mean (SD)	9.4 (7.6)	6.7 (4.3)			
Actual value at week 35					
n	98	11			
Mean (SD)	9.4 (7.6)	8.9 (5.6)			
Change from baseline at week 35					
n	98	11			
Mean (SD)	0.01 (5.72)	2.55 (4.78)			
LS mean change (SE):	0.01 (0.70)	2.55 (2.09)	-2.53 (-6.88 ; 1.82)	-0.36 (-1.00, 0.27)	0.4751
p-value			0.2522		
no					
Baseline value					
n	44	9			
Mean (SD)	11.9 (11.2)	9.8 (7.2)			
Actual value at week 35					
n	40	8			
Mean (SD)	8.2 (10.9)	10.8 (8.0)			
Change from baseline at week 35					
n	40	8			
Mean (SD)	-3.00 (9.73)	2.02 (5.92)			
LS mean change (SE):	-3.00 (1.10)	2.02 (2.45)	-5.02 (-10.32 ; 0.28)	-0.71 (-1.51, 0.08)	-
p-value			0.0634		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:32

TABLE 2.1.6.3: Change from baseline (ANCOVA) in mNIS+7 touch-pressure subdomain - ITT (as randomized) Population

Table page 12 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis					
yes					
Baseline value					
n	39	7			
Mean (SD)	13.1 (8.4)	9.0 (6.7)			
Actual value at week 35					
n	35	7			
Mean (SD)	12.1 (9.6)	11.1 (8.0)			
Change from baseline at week 35					
n	35	7			
Mean (SD)	-1.23 (6.25)	2.14 (5.37)			
LS mean change (SE):	-1.23 (1.19)	2.14 (2.66)	-3.37 (-9.13 ; 2.39)	-0.47 (-1.31, 0.37)	0.9544
p-value			0.2496		
no					
Baseline value					
n	105	17			
Mean (SD)	9.1 (8.9)	7.3 (5.3)			
Actual value at week 35					
n	103	12			
Mean (SD)	8.0 (8.1)	8.8 (5.8)			
Change from baseline at week 35					
n	103	12			
Mean (SD)	-0.74 (7.54)	2.43 (5.24)			
LS mean change (SE):	-0.74 (0.69)	2.43 (2.03)	-3.16 (-7.41 ; 1.08)	-0.45 (-1.05, 0.16)	-
p-value			0.1431		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:32

TABLE 2.1.6.3: Change from baseline (ANCOVA) in mNIS+7 touch-pressure subdomain - ITT (as randomized) Population

Table page 13 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Cardiomyopathy					
yes					
Baseline value					
n	49	9			
Mean (SD)	12.7 (8.7)	9.9 (6.1)			
Actual value at week 35					
n	45	8			
Mean (SD)	11.3 (9.6)	11.8 (7.6)			
Change from baseline at week 35					
n	45	8			
Mean (SD)	-1.51 (6.38)	2.13 (4.97)			
LS mean change (SE):	-1.51 (1.05)	2.12 (2.49)	-3.64 (-8.97 ; 1.70)	-0.51 (-1.29, 0.27)	0.8593
p-value			0.1800		
no					
Baseline value					
n	95	15			
Mean (SD)	8.9 (8.7)	6.6 (5.2)			
Actual value at week 35					
n	93	11			
Mean (SD)	8.0 (8.0)	8.2 (5.6)			
Change from baseline at week 35					
n	93	11			
Mean (SD)	-0.55 (7.60)	2.47 (5.50)			
LS mean change (SE):	-0.55 (0.73)	2.47 (2.12)	-3.01 (-7.44 ; 1.42)	-0.43 (-1.06, 0.21)	-
p-value			0.1812		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:32

TABLE 2.1.7.1: Binary Outcome Analysis: mNIS+7 heat-pain subdomain achieving a change of < 0 points (improvement) from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population

Table page 1 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Overall								
ITT (as randomized) Population	144	53 (36.8%)	24	6 (25.0%)	1.237 (0.653, 2.342) p=0.5144	1.292 (0.449, 3.714) p=0.6350	3.8% (-12.5%, 20.0%) p=0.6506	--
Age group								
< 65 years	100	36 (36.0%)	16	4 (25.0%)	1.440 (0.593, 3.500) p=0.4209	1.688 (0.507, 5.620) p=0.3939	11.0% (-12.2%, 34.2%) p=0.3529	0.8846
>= 65 years	44	17 (38.6%)	8	2 (25.0%)	1.545 (0.440, 5.430) p=0.4972	1.889 (0.341, 10.459) p=0.4664	13.6% (-19.6%, 46.9%) p=0.4219	
Sex group								
Male	100	36 (36.0%)	16	5 (31.3%)	1.152 (0.532, 2.494) p=0.7195	1.238 (0.398, 3.843) p=0.7125	4.8% (-19.8%, 29.3%) p=0.7049	0.2879
Female	44	17 (38.6%)	8	1 (12.5%)	3.091 (0.476, 20.071) p=0.2371	4.407 (0.498, 39.044) p=0.1826	26.1% (-0.9%, 53.2%) p=0.0583	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:36

TABLE 2.1.7.1: Binary Outcome Analysis: mNIS+7 heat-pain subdomain achieving a change of < 0 points (improvement) from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population

Table page 2 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Race group								
white	112	46 (41.1%)	19	4 (21.1%)	1.951 (0.794, 4.791) p=0.1449	2.614 (0.815, 8.383) p=0.1061	20.0% (-0.5%, 40.5%) p=0.0553	0.0627
other	30	7 (23.3%)	4	2 (50.0%)	0.467 (0.144, 1.511) p=0.2037	0.304 (0.036, 2.573) p=0.2748	-26.7% (-77.9%, 24.6%) p=0.3081	
Region group								
North-America	21	10 (47.6%)	5	2 (40.0%)	1.190 (0.372, 3.811) p=0.7690	1.364 (0.188, 9.912) p=0.7593	7.6% (-40.3%, 55.6%) p=0.7555	0.2436
Europe	54	22 (40.7%)	10	1 (10.0%)	4.074 (0.617, 26.887) p=0.1446	6.187 (0.731, 52.386) p=0.0945	30.7% (8.0%, 53.5%) p=0.0081	
Rest of World	69	21 (30.4%)	9	3 (33.3%)	0.913 (0.339, 2.458) p=0.8571	0.875 (0.200, 3.835) p=0.8594	-2.9% (-35.6%, 29.8%) p=0.8619	
Weight group								
< 65 kg	52	22 (42.3%)	4	1 (25.0%)	1.692 (0.301, 9.515) p=0.5504	2.200 (0.214, 22.591) p=0.5070	17.3% (-27.2%, 61.8%) p=0.4460	0.6789
>= 65 kg	89	30 (33.7%)	19	5 (26.3%)	1.281 (0.572, 2.870) p=0.5476	1.424 (0.468, 4.327) p=0.5334	7.4% (-14.7%, 29.5%) p=0.5121	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:36

TABLE 2.1.7.1: Binary Outcome Analysis: mNIS+7 heat-pain subdomain achieving a change of < 0 points (improvement) from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population

Table page 3 of 5.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
NIS at baseline group									
< 50	87	28 (32.2%)	17	3 (17.6%)	1.824 (0.625, 5.324) p=0.2716	2.215 (0.588, 8.337) p=0.2397	14.5% (-6.1%, 35.1%) p=0.1668	0.6149	
>=50	57	25 (43.9%)	7	3 (42.9%)	1.023 (0.414, 2.528) p=0.9600	1.042 (0.213, 5.086) p=0.9598	1.0% (-37.9%, 39.9%) p=0.9597		
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	39 (39.0%)	15	2 (13.3%)	2.925 (0.787, 10.876) p=0.1092	4.156 (0.889, 19.423) p=0.0702	25.7% (6.0%, 45.3%) p=0.0106	0.0608	
no	44	14 (31.8%)	9	4 (44.4%)	0.716 (0.306, 1.673) p=0.4403	0.583 (0.135, 2.511) p=0.4693	-12.6% (-47.9%, 22.6%) p=0.4828		
V30M Mutation group									
yes	85	38 (44.7%)	16	4 (25.0%)	1.788 (0.741, 4.316) p=0.1960	2.426 (0.724, 8.131) p=0.1511	19.7% (-4.0%, 43.4%) p=0.1032	0.2634	
no	59	15 (25.4%)	8	2 (25.0%)	1.017 (0.284, 3.648) p=0.9794	1.023 (0.186, 5.622) p=0.9794	0.4% (-31.6%, 32.4%) p=0.9793		

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:36

TABLE 2.1.7.1: Binary Outcome Analysis: mNIS+7 heat-pain subdomain achieving a change of < 0 points (improvement) from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population

Table page 4 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Disease Stage group								
Stage 1	115	40 (34.8%)	18	3 (16.7%)	2.087 (0.721, 6.041) p=0.1749	2.667 (0.728, 9.762) p=0.1385	18.1% (-1.2%, 37.4%) p=0.0657	0.4073
Stage 2	29	13 (44.8%)	6	3 (50.0%)	0.897 (0.366, 2.197) p=0.8113	0.813 (0.140, 4.721) p=0.8171	-5.2% (-49.1%, 38.7%) p=0.8174	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL								
yes	100	39 (39.0%)	15	2 (13.3%)	2.925 (0.787, 10.876) p=0.1092	4.156 (0.889, 19.423) p=0.0702	25.7% (6.0%, 45.3%) p=0.0106	0.0608
no	44	14 (31.8%)	9	4 (44.4%)	0.716 (0.306, 1.673) p=0.4403	0.583 (0.135, 2.511) p=0.4693	-12.6% (-47.9%, 22.6%) p=0.4828	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis								
yes	39	13 (33.3%)	7	2 (28.6%)	1.167 (0.333, 4.083) p=0.8094	1.250 (0.213, 7.337) p=0.8048	4.8% (-31.8%, 41.4%) p=0.7987	0.6292
no	105	40 (38.1%)	17	4 (23.5%)	1.619 (0.664, 3.946) p=0.2892	2.000 (0.610, 6.560) p=0.2527	14.6% (-7.6%, 36.8%) p=0.1985	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:37

TABLE 2.1.7.1: Binary Outcome Analysis: mNIS+7 heat-pain subdomain achieving a change of < 0 points (improvement) from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population

Table page 5 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Cardiomyopathy								
yes	49	17 (34.7%)	9	3 (33.3%)	1.041 (0.383, 2.831) p=0.9375	1.062 (0.236, 4.788) p=0.9371	1.4% (-32.2%, 34.9%) p=0.9367	0.4147
no	95	36 (37.9%)	15	3 (20.0%)	1.895 (0.667, 5.384) p=0.2304	2.441 (0.645, 9.241) p=0.1890	17.9% (-4.6%, 40.4%) p=0.1186	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:37

TABLE 2.1.7.2: Binary Outcome Analysis: mNIS+7 heat-pain subdomain with a change of > 0 points (deterioration) from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population

Table page 1 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Overall								
ITT (as randomized) Population	144	50 (34.7%)	24	6 (25.0%)	1.497 (0.730, 3.072) p=0.2708	1.776 (0.647, 4.869) p=0.2647	8.6% (-10.1%, 27.3%) p=0.3659	--
Age group								
< 65 years	100	36 (36.0%)	16	2 (12.5%)	2.880 (0.767, 10.808) p=0.1170	3.937 (0.847, 18.309) p=0.0805	23.5% (4.8%, 42.2%) p=0.0140	0.0509
>= 65 years	44	14 (31.8%)	8	4 (50.0%)	0.636 (0.281, 1.440) p=0.2782	0.467 (0.102, 2.143) p=0.3271	-18.2% (-55.5%, 19.1%) p=0.3391	
Sex group								
Male	100	36 (36.0%)	16	5 (31.3%)	1.152 (0.532, 2.494) p=0.7195	1.238 (0.398, 3.843) p=0.7125	4.7% (-19.8%, 29.3%) p=0.7049	0.4844
Female	44	14 (31.8%)	8	1 (12.5%)	2.545 (0.387, 16.743) p=0.3310	3.267 (0.366, 29.166) p=0.2892	19.3% (-7.4%, 46.1%) p=0.1567	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:41

TABLE 2.1.7.2: Binary Outcome Analysis: mNIS+7 heat-pain subdomain with a change of > 0 points (deterioration) from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population

Table page 2 of 5.

	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Race group								
white	112	40 (35.7%)	19	5 (26.3%)	1.357 (0.614, 2.997) p=0.4500	1.556 (0.522, 4.635) p=0.4277	9.4% (-12.3%, 31.1%) p=0.3959	0.7263
other	30	8 (26.7%)	4	1 (25.0%)	1.067 (0.177, 6.441) p=0.9439	1.091 (0.099, 12.067) p=0.9434	1.7% (-43.6%, 47.0%) p=0.9425	
Region group								
North-America	21	4 (19.0%)	5	2 (40.0%)	0.476 (0.119, 1.910) p=0.2952	0.353 (0.043, 2.867) p=0.3298	-21.0% (-67.1%, 25.2%) p=0.3731	0.2258
Europe	54	23 (42.6%)	10	2 (20.0%)	2.130 (0.593, 7.642) p=0.2462	2.968 (0.575, 15.310) p=0.1938	22.6% (-5.5%, 50.7%) p=0.1148	
Rest of World	69	23 (33.3%)	9	2 (22.2%)	1.500 (0.423, 5.325) p=0.5305	1.750 (0.336, 9.105) p=0.5060	11.1% (-18.2%, 40.5%) p=0.4581	
Weight group								
< 65 kg	52	14 (26.9%)	4	0 (0.0%)	2.736* (0.190, 39.344) p=0.4593	3.390* (0.172, 66.968) p=0.4227	26.9% (26.9%, 26.9%) p=.	0.8722
>= 65 kg	89	34 (38.2%)	19	5 (26.3%)	1.452 (0.654, 3.223) p=0.3596	1.731 (0.572, 5.237) p=0.3314	11.9% (11.9%, 11.9%) p=.	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:41

TABLE 2.1.7.2: Binary Outcome Analysis: mNIS+7 heat-pain subdomain with a change of > 0 points (deterioration) from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population

Table page 3 of 5.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
NIS at baseline group									
< 50	87	34 (39.1%)	17	4 (23.5%)	1.661 (0.678, 4.070) p=0.2672	2.085 (0.628, 6.926) p=0.2303	15.6% (-7.1%, 38.2%) p=0.1779	0.4018	
>=50	57	16 (28.1%)	7	2 (28.6%)	0.982 (0.284, 3.405) p=0.9777	0.976 (0.171, 5.551) p=0.9778	-0.5% (-35.9%, 34.9%) p=0.9779		
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	33 (33.0%)	15	4 (26.7%)	1.237 (0.511, 2.997) p=0.6368	1.354 (0.401, 4.578) p=0.6254	6.3% (-17.9%, 30.5%) p=0.6080	0.6010	
no	44	17 (38.6%)	9	2 (22.2%)	1.739 (0.485, 6.239) p=0.3962	2.204 (0.409, 11.878) p=0.3579	16.4% (-14.3%, 47.2%) p=0.2952		
V30M Mutation group									
yes	85	29 (34.1%)	16	3 (18.8%)	1.820 (0.629, 5.262) p=0.2692	2.244 (0.592, 8.511) p=0.2347	15.4% (-6.3%, 37.0%) p=0.1635	0.4258	
no	59	21 (35.6%)	8	3 (37.5%)	0.949 (0.364, 2.474) p=0.9150	0.921 (0.200, 4.242) p=0.9160	-1.9% (-37.6%, 33.8%) p=0.9166		

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:41

TABLE 2.1.7.2: Binary Outcome Analysis: mNIS+7 heat-pain subdomain with a change of > 0 points (deterioration) from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population

Table page 4 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Disease Stage group								
Stage 1	115	45 (39.1%)	18	4 (22.2%)	1.761 (0.720, 4.304) p=0.2147	2.250 (0.697, 7.268) p=0.1753	16.9% (-4.3%, 38.1%) p=0.1176	0.1089
Stage 2	29	5 (17.2%)	6	2 (33.3%)	0.517 (0.130, 2.065) p=0.3506	0.417 (0.059, 2.934) p=0.3793	-16.1% (-56.2%, 24.1%) p=0.4321	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL								
yes	100	33 (33.0%)	15	4 (26.7%)	1.237 (0.511, 2.997) p=0.6368	1.354 (0.401, 4.578) p=0.6254	6.3% (-17.9%, 30.5%) p=0.6080	0.6010
no	44	17 (38.6%)	9	2 (22.2%)	1.739 (0.485, 6.239) p=0.3962	2.204 (0.409, 11.878) p=0.3579	16.4% (-14.3%, 47.2%) p=0.2952	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis								
yes	39	12 (30.8%)	7	5 (71.4%)	0.431 (0.222, 0.837) p=0.0129	0.178 (0.030, 1.049) p=0.0565	-40.7% (-77.1%, -4.2%) p=0.0289	0.0015*
no	105	38 (36.2%)	17	1 (5.9%)	6.152 (0.903, 41.895) p=0.0634	9.075 (1.158, 71.137) p=0.0358	30.3% (15.8%, 44.8%) p<.0001	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:42

TABLE 2.1.7.2: Binary Outcome Analysis: mNIS+7 heat-pain subdomain with a change of > 0 points (deterioration) from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population

Table page 5 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Cardiomyopathy								
yes	49	16 (32.7%)	9	5 (55.6%)	0.588 (0.289, 1.195) p=0.1420	0.388 (0.092, 1.644) p=0.1986	-22.9% (-57.9%, 12.1%) p=0.1999	0.0111*
no	95	34 (35.8%)	15	1 (6.7%)	5.368 (0.793, 36.347) p=0.0850	7.803 (0.983, 61.943) p=0.0519	29.1% (13.2%, 45.0%) p=0.0003	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:42

TABLE 2.1.7.3: Change from baseline (ANCOVA) in mNIS+7 heat-pain subdomain - ITT (as randomized) Population

Table page 1 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Overall					
Baseline value					
n	144	24			
Mean (SD)	11.1 (11.4)	6.9 (7.2)			
Actual value at week 35					
n	138	19			
Mean (SD)	10.3 (10.2)	7.3 (9.3)			
Change from baseline at week 35					
n	138	19			
Mean (SD)	-0.89 (7.87)	0.32 (5.29)			
LS mean change (SE):	-1.66 (0.69)	-1.63 (1.57)	-0.03 (-3.26 ; 3.21)	-0.00 (-0.49, 0.48)	-
p-value			0.9861		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:44

TABLE 2.1.7.3: Change from baseline (ANCOVA) in mNIS+7 heat-pain subdomain - ITT (as randomized) Population

Table page 2 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Age group					
< 65 years					
Baseline value					
n	100	16			
Mean (SD)	12.7 (12.2)	8.7 (8.1)			
Actual value at week 35					
n	97	12			
Mean (SD)	11.6 (11.0)	8.2 (10.1)			
Change from baseline at week 35					
n	97	12			
Mean (SD)	-0.98 (7.17)	-1.00 (4.57)			
LS mean change (SE):	-0.98 (0.78)	-1.00 (2.20)	0.02 (-4.60 ; 4.64)	0.00 (-0.60, 0.61)	0.4023
p-value			0.9924		
>= 65 years					
Baseline value					
n	44	8			
Mean (SD)	7.6 (8.5)	3.4 (2.9)			
Actual value at week 35					
n	41	7			
Mean (SD)	7.1 (6.9)	5.7 (8.4)			
Change from baseline at week 35					
n	41	7			
Mean (SD)	-0.68 (9.42)	2.57 (6.02)			
LS mean change (SE):	-0.68 (1.19)	2.57 (2.89)	-3.25 (-9.43 ; 2.92)	-0.42 (-1.25, 0.41)	-
p-value			0.2991		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:44

TABLE 2.1.7.3: Change from baseline (ANCOVA) in mNIS+7 heat-pain subdomain - ITT (as randomized) Population

Table page 3 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Sex group					
Male					
Baseline value					
n	100	16			
Mean (SD)	12.2 (11.6)	8.8 (7.8)			
Actual value at week 35					
n	95	12			
Mean (SD)	11.9 (10.5)	9.7 (10.9)			
Change from baseline at week 35					
n	95	12			
Mean (SD)	-0.35 (6.90)	0.42 (6.73)			
LS mean change (SE):	-0.35 (0.78)	0.42 (2.20)	-0.77 (-5.38 ; 3.85)	-0.10 (-0.71, 0.51)	0.7074
p-value			0.7434		
Female					
Baseline value					
n	44	8			
Mean (SD)	8.7 (10.7)	3.1 (3.8)			
Actual value at week 35					
n	43	7			
Mean (SD)	6.6 (8.3)	3.1 (3.6)			
Change from baseline at week 35					
n	43	7			
Mean (SD)	-2.09 (9.65)	0.14 (0.90)			
LS mean change (SE):	-2.09 (1.16)	0.14 (2.88)	-2.23 (-8.37 ; 3.91)	-0.29 (-1.11, 0.53)	-
p-value			0.4745		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:44

TABLE 2.1.7.3: Change from baseline (ANCOVA) in mNIS+7 heat-pain subdomain - ITT (as randomized) Population

Table page 4 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Race group					
white					
Baseline value					
n	112	19			
Mean (SD)	12.9 (11.6)	7.1 (7.9)			
Actual value at week 35					
n	107	15			
Mean (SD)	11.9 (10.2)	7.1 (9.2)			
Change from baseline at week 35					
n	107	15			
Mean (SD)	-1.03 (8.58)	0.00 (3.61)			
LS mean change (SE):	-1.03 (0.74)	-0.00 (1.99)	-1.03 (-5.23 ; 3.16)	-0.13 (-0.68, 0.41)	0.8192
p-value			0.6268		
other					
Baseline value					
n	30	4			
Mean (SD)	5.0 (8.4)	6.5 (4.4)			
Actual value at week 35					
n	29	4			
Mean (SD)	4.6 (8.1)	8.0 (11.3)			
Change from baseline at week 35					
n	29	4			
Mean (SD)	-0.59 (4.82)	1.50 (10.25)			
LS mean change (SE):	-0.59 (1.43)	1.50 (3.85)	-2.09 (-10.21 ; 6.02)	-0.27 (-1.36, 0.82)	-
p-value			0.6111		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:44

TABLE 2.1.7.3: Change from baseline (ANCOVA) in mNIS+7 heat-pain subdomain - ITT (as randomized) Population

Table page 5 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Region group					
North-America					
Baseline value					
n	21	5			
Mean (SD)	9.2 (12.2)	3.0 (4.2)			
Actual value at week 35					
n	21	5			
Mean (SD)	7.5 (11.7)	4.0 (4.7)			
Change from baseline at week 35					
n	21	5			
Mean (SD)	-1.69 (11.72)	1.00 (3.16)			
LS mean change (SE):	-1.69 (1.68)	1.00 (3.44)	-2.69 (-10.25 ; 4.87)	-0.34 (-1.37, 0.69)	0.8193
p-value			0.4830		
Europe					
Baseline value					
n	54	10			
Mean (SD)	12.8 (11.1)	9.8 (9.6)			
Actual value at week 35					
n	52	6			
Mean (SD)	11.6 (9.2)	12.0 (12.6)			
Change from baseline at week 35					
n	52	6			
Mean (SD)	-1.30 (6.70)	0.67 (1.75)			
LS mean change (SE):	-1.30 (1.07)	0.67 (3.14)	-1.97 (-8.52 ; 4.58)	-0.25 (-1.12, 0.61)	-
p-value			0.5538		
Rest of World					
Baseline value					
n	69	9			
Mean (SD)	10.4 (11.4)	5.9 (3.9)			
Actual value at week 35					
n	65	8			
Mean (SD)	10.1 (10.4)	5.8 (8.2)			
Change from baseline at week 35					
n	65	8			
Mean (SD)	-0.30 (7.29)	-0.38 (7.95)			
LS mean change (SE):	-0.30 (0.95)	-0.38 (2.72)	0.07 (-5.62 ; 5.77)	0.01 (-0.74, 0.76)	-
p-value			0.9800		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:45

TABLE 2.1.7.3: Change from baseline (ANCOVA) in mNIS+7 heat-pain subdomain - ITT (as randomized) Population

Table page 6 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Weight group					
< 65 kg					
Baseline value					
n	52	4			
Mean (SD)	12.1 (11.7)	15.5 (13.7)			
Actual value at week 35					
n	51	3			
Mean (SD)	10.7 (10.9)	17.3 (16.2)			
Change from baseline at week 35					
n	51	3			
Mean (SD)	-1.31 (6.30)	-0.33 (0.58)			
LS mean change (SE):	-1.31 (1.03)	-0.33 (4.25)	-0.98 (-9.61 ; 7.66)	-0.13 (-1.32, 1.06)	0.9466
p-value			0.8234		
>= 65 kg					
Baseline value					
n	89	19			
Mean (SD)	10.5 (11.3)	4.8 (3.6)			
Actual value at week 35					
n	84	15			
Mean (SD)	10.1 (9.9)	4.7 (6.4)			
Change from baseline at week 35					
n	84	15			
Mean (SD)	-0.45 (8.21)	0.20 (5.91)			
LS mean change (SE):	-0.45 (0.80)	0.20 (1.90)	-0.65 (-4.73 ; 3.42)	-0.09 (-0.64, 0.47)	-
p-value			0.7520		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:45

TABLE 2.1.7.3: Change from baseline (ANCOVA) in mNIS+7 heat-pain subdomain - ITT (as randomized) Population

Table page 7 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by NIS at baseline group					
< 50					
Baseline value					
n	87	17			
Mean (SD)	9.4 (10.6)	6.6 (8.5)			
Actual value at week 35					
n	85	13			
Mean (SD)	9.3 (9.8)	7.4 (9.9)			
Change from baseline at week 35					
n	85	13			
Mean (SD)	-0.20 (7.93)	0.69 (2.18)			
LS mean change (SE):	-0.20 (0.83)	0.69 (2.11)	-0.90 (-5.38 ; 3.58)	-0.12 (-0.71, 0.47)	0.8817
p-value			0.6933		
>=50					
Baseline value					
n	57	7			
Mean (SD)	13.7 (12.2)	7.6 (2.1)			
Actual value at week 35					
n	53	6			
Mean (SD)	11.7 (10.6)	7.0 (8.9)			
Change from baseline at week 35					
n	53	6			
Mean (SD)	-1.99 (7.71)	-0.50 (9.40)			
LS mean change (SE):	-1.99 (1.05)	-0.50 (3.11)	-1.49 (-7.97 ; 4.99)	-0.19 (-1.06, 0.67)	-
p-value			0.6501		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:45

TABLE 2.1.7.3: Change from baseline (ANCOVA) in mNIS+7 heat-pain subdomain - ITT (as randomized) Population

Table page 8 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Previous treatment with Tetramer Stabilizer group					
yes					
Baseline value					
n	100	15			
Mean (SD)	11.5 (11.2)	8.1 (8.4)			
Actual value at week 35					
n	98	11			
Mean (SD)	10.6 (10.2)	10.9 (10.8)			
Change from baseline at week 35					
n	98	11			
Mean (SD)	-0.81 (6.82)	2.27 (5.04)			
LS mean change (SE):	-0.81 (0.77)	2.27 (2.30)	-3.09 (-7.87 ; 1.70)	-0.40 (-1.04, 0.23)	0.2523
p-value			0.2045		
no					
Baseline value					
n	44	9			
Mean (SD)	10.3 (12.0)	5.0 (4.4)			
Actual value at week 35					
n	40	8			
Mean (SD)	9.6 (10.2)	2.3 (2.9)			
Change from baseline at week 35					
n	40	8			
Mean (SD)	-1.08 (10.08)	-2.38 (4.63)			
LS mean change (SE):	-1.08 (1.20)	-2.37 (2.69)	1.30 (-4.53 ; 7.13)	0.17 (-0.61, 0.95)	-
p-value			0.6602		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:45

TABLE 2.1.7.3: Change from baseline (ANCOVA) in mNIS+7 heat-pain subdomain - ITT (as randomized) Population

Table page 9 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by V30M Mutation group					
yes					
Baseline value					
n	85	16			
Mean (SD)	14.9 (11.6)	7.8 (8.1)			
Actual value at week 35					
n	83	12			
Mean (SD)	13.2 (10.2)	8.5 (10.8)			
Change from baseline at week 35					
n	83	12			
Mean (SD)	-1.66 (7.62)	0.33 (5.88)			
LS mean change (SE):	-1.66 (0.84)	0.33 (2.20)	-1.99 (-6.64 ; 2.65)	-0.26 (-0.87, 0.35)	0.6089
p-value			0.3980		
no					
Baseline value					
n	59	8			
Mean (SD)	5.6 (8.6)	5.3 (4.9)			
Actual value at week 35					
n	55	7			
Mean (SD)	5.9 (8.5)	5.1 (6.3)			
Change from baseline at week 35					
n	55	7			
Mean (SD)	0.27 (8.16)	0.29 (4.54)			
LS mean change (SE):	0.27 (1.03)	0.29 (2.88)	-0.02 (-6.05 ; 6.02)	-0.00 (-0.80, 0.80)	-
p-value			0.9957		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:45

TABLE 2.1.7.3: Change from baseline (ANCOVA) in mNIS+7 heat-pain subdomain - ITT (as randomized) Population

Table page 10 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Disease Stage group					
Stage 1					
Baseline value					
n	115	18			
Mean (SD)	11.3 (11.6)	6.9 (8.3)			
Actual value at week 35					
n	111	14			
Mean (SD)	11.1 (10.7)	7.4 (9.5)			
Change from baseline at week 35					
n	111	14			
Mean (SD)	-0.32 (7.98)	0.64 (2.10)			
LS mean change (SE):	-0.32 (0.72)	0.64 (2.03)	-0.97 (-5.21 ; 3.28)	-0.13 (-0.69, 0.44)	0.6988
p-value			0.6540		
Stage 2					
Baseline value					
n	29	6			
Mean (SD)	10.6 (10.8)	7.0 (2.4)			
Actual value at week 35					
n	27	5			
Mean (SD)	6.7 (6.7)	6.8 (10.0)			
Change from baseline at week 35					
n	27	5			
Mean (SD)	-3.22 (7.04)	-0.60 (10.50)			
LS mean change (SE):	-3.22 (1.46)	-0.60 (3.39)	-2.62 (-9.92 ; 4.67)	-0.34 (-1.34, 0.66)	-
p-value			0.4786		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:45

TABLE 2.1.7.3: Change from baseline (ANCOVA) in mNIS+7 heat-pain subdomain - ITT (as randomized) Population

Table page 11 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL					
yes					
Baseline value					
n	100	15			
Mean (SD)	11.5 (11.2)	8.1 (8.4)			
Actual value at week 35					
n	98	11			
Mean (SD)	10.6 (10.2)	10.9 (10.8)			
Change from baseline at week 35					
n	98	11			
Mean (SD)	-0.81 (6.82)	2.27 (5.04)			
LS mean change (SE):	-0.81 (0.77)	2.27 (2.30)	-3.09 (-7.87 ; 1.70)	-0.40 (-1.04, 0.23)	0.2523
p-value			0.2045		
no					
Baseline value					
n	44	9			
Mean (SD)	10.3 (12.0)	5.0 (4.4)			
Actual value at week 35					
n	40	8			
Mean (SD)	9.6 (10.2)	2.3 (2.9)			
Change from baseline at week 35					
n	40	8			
Mean (SD)	-1.08 (10.08)	-2.38 (4.63)			
LS mean change (SE):	-1.08 (1.20)	-2.37 (2.69)	1.30 (-4.53 ; 7.13)	0.17 (-0.61, 0.95)	-
p-value			0.6602		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:45

TABLE 2.1.7.3: Change from baseline (ANCOVA) in mNIS+7 heat-pain subdomain - ITT (as randomized) Population

Table page 12 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis					
yes					
Baseline value					
n	39	7			
Mean (SD)	7.4 (9.4)	7.1 (3.3)			
Actual value at week 35					
n	35	7			
Mean (SD)	7.2 (9.7)	9.7 (8.0)			
Change from baseline at week 35					
n	35	7			
Mean (SD)	-0.39 (6.89)	2.57 (7.44)			
LS mean change (SE):	-0.39 (1.29)	2.57 (2.89)	-2.96 (-9.21 ; 3.28)	-0.38 (-1.22, 0.46)	0.4609
p-value			0.3502		
no					
Baseline value					
n	105	17			
Mean (SD)	12.5 (11.8)	6.8 (8.4)			
Actual value at week 35					
n	103	12			
Mean (SD)	11.3 (10.2)	5.8 (10.1)			
Change from baseline at week 35					
n	103	12			
Mean (SD)	-1.06 (8.20)	-1.00 (3.25)			
LS mean change (SE):	-1.06 (0.75)	-1.00 (2.20)	-0.06 (-4.66 ; 4.54)	-0.01 (-0.61, 0.60)	-
p-value			0.9795		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:46

TABLE 2.1.7.3: Change from baseline (ANCOVA) in mNIS+7 heat-pain subdomain - ITT (as randomized) Population

Table page 13 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Cardiomyopathy					
yes					
Baseline value					
n	49	9			
Mean (SD)	8.0 (10.7)	7.0 (3.0)			
Actual value at week 35					
n	45	8			
Mean (SD)	7.6 (9.8)	9.0 (7.7)			
Change from baseline at week 35					
n	45	8			
Mean (SD)	-0.57 (6.94)	2.13 (7.00)			
LS mean change (SE):	-0.57 (1.14)	2.13 (2.70)	-2.70 (-8.49 ; 3.10)	-0.35 (-1.12, 0.43)	0.4879
p-value			0.3594		
no					
Baseline value					
n	95	15			
Mean (SD)	12.7 (11.5)	6.9 (9.0)			
Actual value at week 35					
n	93	11			
Mean (SD)	11.5 (10.2)	6.0 (10.5)			
Change from baseline at week 35					
n	93	11			
Mean (SD)	-1.04 (8.31)	-1.00 (3.41)			
LS mean change (SE):	-1.04 (0.79)	-1.00 (2.30)	-0.04 (-4.86 ; 4.77)	-0.01 (-0.64, 0.63)	-
p-value			0.9853		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:46

TABLE 2.1.8.1: Binary Outcome Analysis: mNIS+7 nerve conduction subdomain achieving a change of < 0 points (improvement) from baseline to we - ITT (as randomized) Population

Table page 1 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI) p=0.3738	OR (95% CI) p=0.3454	RD (95% CI) p=0.3005	
Overall								
ITT (as randomized) Population	144	50 (34.7%)	24	6 (25.0%)	1.392 (0.672, 2.884) p=0.3738	1.610 (0.599, 4.329) p=0.3454	10.2% (-9.1%, 29.6%) p=0.3005	--
Age group								
< 65 years	100	35 (35.0%)	16	2 (12.5%)	2.800 (0.745, 10.520) p=0.1274	3.769 (0.810, 17.538) p=0.0908	22.5% (3.8%, 41.2%) p=0.0184	0.0774
>= 65 years	44	15 (34.1%)	8	4 (50.0%)	0.682 (0.305, 1.526) p=0.3514	0.517 (0.113, 2.364) p=0.3952	-15.9% (-53.3%, 21.5%) p=0.4041	
Sex group								
Male	100	36 (36.0%)	16	5 (31.3%)	1.152 (0.532, 2.494) p=0.7195	1.238 (0.398, 3.843) p=0.7125	4.8% (-19.8%, 29.3%) p=0.7049	0.4844
Female	44	14 (31.8%)	8	1 (12.5%)	2.545 (0.387, 16.743) p=0.3310	3.267 (0.366, 29.166) p=0.2892	19.3% (-7.4%, 46.1%) p=0.1567	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:50

TABLE 2.1.8.1: Binary Outcome Analysis: mNIS+7 nerve conduction subdomain achieving a change of < 0 points (improvement) from baseline to we - ITT (as randomized) Population

Table page 2 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Race group								
white	112	39 (34.8%)	19	6 (31.6%)	1.103 (0.543, 2.240) p=0.7869	1.158 (0.408, 3.283) p=0.7833	3.2% (-19.4%, 25.9%) p=0.7794	0.3644
other	30	10 (33.3%)	4	0 (0.0%)	3.387* (0.233, 49.163) p=0.3714	4.610* (0.226, 93.982) p=0.3205	33.3% (10.6%, 56.0%) p=0.0040	
Region group								
North-America	21	9 (42.9%)	5	3 (60.0%)	0.714 (0.299, 1.704) p=0.4482	0.500 (0.069, 3.647) p=0.4942	-17.1% (-65.0%, 30.7%) p=0.4828	0.4545
Europe	54	17 (31.5%)	10	1 (10.0%)	3.148 (0.471, 21.060) p=0.2369	4.135 (0.484, 35.298) p=0.1945	21.5% (-0.9%, 43.8%) p=0.0595	
Rest of World	69	24 (34.8%)	9	2 (22.2%)	1.565 (0.442, 5.541) p=0.4873	1.867 (0.359, 9.697) p=0.4578	12.6% (-16.8%, 42.0%) p=0.4023	
Weight group								
< 65 kg	52	15 (28.8%)	4	0 (0.0%)	2.925* (0.204, 41.923) p=0.4296	3.720* (0.189, 73.318) p=0.3879	28.8% (-69.9%, 127.6%) p=0.5670	0.5513
>= 65 kg	89	33 (37.1%)	19	6 (31.6%)	1.174 (0.574, 2.400) p=0.6599	1.277 (0.443, 3.680) p=0.6510	5.5% (-17.7%, 28.7%) p=0.6420	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:50

TABLE 2.1.8.1: Binary Outcome Analysis: mNIS+7 nerve conduction subdomain achieving a change of < 0 points (improvement) from baseline to we - ITT (as randomized) Population

Table page 3 of 5.

EPLONTERSEN			INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
NIS at baseline group								
< 50	87	33 (37.9%)	17	3 (17.6%)	2.149 (0.744, 6.213) p=0.1577	2.852 (0.762, 10.676) p=0.1197	20.3% (-0.5%, 41.1%) p=0.0559	0.1153
>=50	57	17 (29.8%)	7	3 (42.9%)	0.696 (0.271, 1.788) p=0.4514	0.567 (0.114, 2.809) p=0.4868	-13.0% (-51.6%, 25.5%) p=0.5074	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group								
yes	100	36 (36.0%)	15	4 (26.7%)	1.350 (0.561, 3.251) p=0.5034	1.547 (0.459, 5.214) p=0.4816	9.3% (-14.9%, 33.6%) p=0.4511	0.9868
no	44	14 (31.8%)	9	2 (22.2%)	1.432 (0.392, 5.236) p=0.5874	1.633 (0.300, 8.893) p=0.5704	9.6% (-20.9%, 40.0%) p=0.5368	
V30M Mutation group								
yes	85	33 (38.8%)	16	4 (25.0%)	1.553 (0.638, 3.780) p=0.3322	1.904 (0.566, 6.402) p=0.2981	13.8% (-9.8%, 37.4%) p=0.2512	0.5731
no	59	17 (28.8%)	8	2 (25.0%)	1.153 (0.325, 4.085) p=0.8260	1.214 (0.223, 6.624) p=0.8225	3.8% (-28.3%, 36.0%) p=0.8162	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:50

TABLE 2.1.8.1: Binary Outcome Analysis: mNIS+7 nerve conduction subdomain achieving a change of < 0 points (improvement) from baseline to we - ITT (as randomized) Population

Table page 4 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Disease Stage group								
Stage 1	115	40 (34.8%)	18	4 (22.2%)	1.565 (0.637, 3.849) p=0.3291	1.867 (0.576, 6.048) p=0.2981	12.6% (-8.5%, 33.6%) p=0.2430	0.6321
Stage 2	29	10 (34.5%)	6	2 (33.3%)	1.034 (0.300, 3.567) p=0.9572	1.053 (0.164, 6.776) p=0.9569	1.1% (-40.3%, 42.6%) p=0.9567	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL								
yes	100	36 (36.0%)	15	4 (26.7%)	1.350 (0.561, 3.251) p=0.5034	1.547 (0.459, 5.214) p=0.4816	9.3% (-14.9%, 33.6%) p=0.4511	0.9868
no	44	14 (31.8%)	9	2 (22.2%)	1.432 (0.392, 5.236) p=0.5874	1.633 (0.300, 8.893) p=0.5704	9.6% (-20.9%, 40.0%) p=0.5368	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis								
yes	39	8 (20.5%)	7	2 (28.6%)	0.718 (0.191, 2.699) p=0.6238	0.645 (0.105, 3.961) p=0.6360	-8.1% (-43.8%, 27.7%) p=0.6589	0.2000
no	105	42 (40.0%)	17	4 (23.5%)	1.700 (0.699, 4.133) p=0.2417	2.167 (0.661, 7.099) p=0.2016	16.5% (-5.8%, 38.7%) p=0.1465	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:50

TABLE 2.1.8.1: Binary Outcome Analysis: mNIS+7 nerve conduction subdomain achieving a change of < 0 points (improvement) from baseline to we - ITT (as randomized) Population

Table page 5 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Cardiomyopathy								
yes	49	13 (26.5%)	9	3 (33.3%)	0.796 (0.283, 2.240) p=0.6655	0.722 (0.157, 3.316) p=0.6756	-6.8% (-40.0%, 26.4%) p=0.6879	0.1813
no	95	37 (38.9%)	15	3 (20.0%)	1.947 (0.686, 5.526) p=0.2104	2.552 (0.674, 9.655) p=0.1677	18.9% (-3.5%, 41.4%) p=0.0987	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:50

TABLE 2.1.8.2: Binary Outcome Analysis: mNIS+7 nerve conduction subdomain with a change of > 0 points (deterioration) from baseline to week - ITT (as randomized) Population

Table page 1 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI) p=0.8555	OR (95% CI) p=0.8000	RD (95% CI) p=0.8241	
Overall								
ITT (as randomized) Population	144	80 (55.6%)	24	13 (54.2%)	1.036 (0.706, 1.521) p=0.8555	1.121 (0.462, 2.723) p=0.8000	2.4% (-18.8%, 23.7%) p=0.8241	--
Age group								
< 65 years	100	56 (56.0%)	16	10 (62.5%)	0.896 (0.590, 1.360) p=0.6061	0.764 (0.258, 2.263) p=0.6266	-6.5% (-32.1%, 19.1%) p=0.6193	0.3155
>= 65 years	44	24 (54.5%)	8	3 (37.5%)	1.455 (0.571, 3.703) p=0.4319	2.000 (0.425, 9.418) p=0.3806	17.0% (-19.6%, 53.7%) p=0.3618	
Sex group								
Male	100	54 (54.0%)	16	7 (43.8%)	1.234 (0.688, 2.214) p=0.4801	1.509 (0.521, 4.370) p=0.4479	10.3% (-15.9%, 36.4%) p=0.4432	0.2565
Female	44	26 (59.1%)	8	6 (75.0%)	0.788 (0.493, 1.260) p=0.3197	0.481 (0.087, 2.661) p=0.4020	-15.9% (-49.2%, 17.4%) p=0.3496	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:55

TABLE 2.1.8.2: Binary Outcome Analysis: mNIS+7 nerve conduction subdomain with a change of > 0 points (deterioration) from baseline to week - ITT (as randomized) Population

Table page 2 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Race group								
white	112	60 (53.6%)	19	9 (47.4%)	1.066 (0.742, 1.532) p=0.7305	1.282 (0.484, 3.396) p=0.6171	6.2% (6.2%, 6.2%) p=.	0.1637
other	30	19 (63.3%)	4	4 (100.0%)	0.699* (0.469, 1.041) p=0.0778	0.188* (0.009, 3.827) p=0.2773	-36.7% (-36.7%, -36.7%) p=.	
Region group								
North-America	21	11 (52.4%)	5	2 (40.0%)	1.310 (0.415, 4.129) p=0.6453	1.650 (0.227, 11.993) p=0.6207	12.4% (-35.6%, 60.3%) p=0.6129	0.5799
Europe	54	32 (59.3%)	10	5 (50.0%)	1.185 (0.614, 2.289) p=0.6128	1.455 (0.376, 5.629) p=0.5873	9.3% (-24.4%, 42.9%) p=0.5896	
Rest of World	69	37 (53.6%)	9	6 (66.7%)	0.804 (0.482, 1.341) p=0.4041	0.578 (0.134, 2.500) p=0.4633	-13.0% (-46.0%, 19.9%) p=0.4381	
Weight group								
< 65 kg	52	30 (57.7%)	4	3 (75.0%)	0.769 (0.417, 1.418) p=0.4006	0.455 (0.044, 4.667) p=0.5070	-17.3% (-61.8%, 27.2%) p=0.4460	0.3784
>= 65 kg	89	49 (55.1%)	19	9 (47.4%)	1.162 (0.698, 1.935) p=0.5631	1.361 (0.504, 3.673) p=0.5427	7.7% (-17.0%, 32.4%) p=0.5421	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:55

TABLE 2.1.8.2: Binary Outcome Analysis: mNIS+7 nerve conduction subdomain with a change of > 0 points (deterioration) from baseline to week - ITT (as randomized) Population

Table page 3 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
NIS at baseline group								
< 50	87	50 (57.5%)	17	10 (58.8%)	0.977 (0.631, 1.512) p=0.9169	0.946 (0.329, 2.717) p=0.9178	-1.4% (-27.0%, 24.2%) p=0.9175	0.6509
>=50	57	30 (52.6%)	7	3 (42.9%)	1.228 (0.504, 2.991) p=0.6510	1.481 (0.304, 7.226) p=0.6269	9.8% (-29.1%, 48.7%) p=0.6222	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group								
yes	100	56 (56.0%)	15	7 (46.7%)	1.200 (0.680, 2.118) p=0.5294	1.455 (0.490, 4.320) p=0.4999	9.3% (-17.7%, 36.4%) p=0.4990	0.3458
no	44	24 (54.5%)	9	6 (66.7%)	0.818 (0.479, 1.397) p=0.4622	0.600 (0.133, 2.710) p=0.5066	-12.1% (-46.3%, 22.0%) p=0.4864	
V30M Mutation group								
yes	85	44 (51.8%)	16	8 (50.0%)	1.035 (0.609, 1.761) p=0.8982	1.073 (0.369, 3.124) p=0.8969	1.8% (-24.9%, 28.5%) p=0.8969	0.8921
no	59	36 (61.0%)	8	5 (62.5%)	0.976 (0.550, 1.734) p=0.9347	0.939 (0.205, 4.311) p=0.9356	-1.5% (-37.3%, 34.3%) p=0.9353	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:55

TABLE 2.1.8.2: Binary Outcome Analysis: mNIS+7 nerve conduction subdomain with a change of > 0 points (deterioration) from baseline to week - ITT (as randomized) Population

Table page 4 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Disease Stage group								
Stage 1	115	66 (57.4%)	18	10 (55.6%)	1.033 (0.664, 1.608) p=0.8854	1.078 (0.396, 2.930) p=0.8837	1.8% (-22.8%, 26.5%) p=0.8840	0.8845
Stage 2	29	14 (48.3%)	6	3 (50.0%)	0.966 (0.399, 2.338) p=0.9380	0.933 (0.161, 5.415) p=0.9387	-1.7% (-45.7%, 42.2%) p=0.9387	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL								
yes	100	56 (56.0%)	15	7 (46.7%)	1.200 (0.680, 2.118) p=0.5294	1.455 (0.490, 4.320) p=0.4999	9.3% (-17.7%, 36.4%) p=0.4990	0.3458
no	44	24 (54.5%)	9	6 (66.7%)	0.818 (0.479, 1.397) p=0.4622	0.600 (0.133, 2.710) p=0.5066	-12.1% (-46.3%, 22.0%) p=0.4864	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis								
yes	39	24 (61.5%)	7	5 (71.4%)	0.862 (0.507, 1.464) p=0.5817	0.640 (0.110, 3.728) p=0.6196	-9.9% (-46.7%, 26.9%) p=0.5982	0.5037
no	105	56 (53.3%)	17	8 (47.1%)	1.133 (0.664, 1.935) p=0.6466	1.286 (0.461, 3.589) p=0.6314	6.3% (-19.3%, 31.8%) p=0.6306	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:55

TABLE 2.1.8.2: Binary Outcome Analysis: mNIS+7 nerve conduction subdomain with a change of > 0 points (deterioration) from baseline to week - ITT (as randomized) Population

Table page 5 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Cardiomyopathy								
yes	49	28 (57.1%)	9	5 (55.6%)	1.029 (0.546, 1.936) p=0.9305	1.067 (0.255, 4.463) p=0.9296	1.6% (-33.7%, 36.9%) p=0.9298	0.9908
no	95	52 (54.7%)	15	8 (53.3%)	1.026 (0.618, 1.705) p=0.9201	1.058 (0.355, 3.153) p=0.9192	1.4% (-25.8%, 28.6%) p=0.9193	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:55

TABLE 2.1.8.3: Change from baseline (ANCOVA) in mNIS+7 nerve conduction subdomain - ITT (as randomized) Population

Table page 1 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Overall					
Baseline value					
n	144	24			
Mean (SD)	11.6 (4.8)	10.7 (5.2)			
Actual value at week 35					
n	138	19			
Mean (SD)	11.8 (4.9)	10.1 (5.9)			
Change from baseline at week 35					
n	138	19			
Mean (SD)	0.24 (1.28)	0.47 (1.73)			
LS mean change (SE):	0.24 (0.14)	0.45 (0.32)	-0.21 (-0.87 ; 0.44)	-0.13 (-0.61, 0.35)	-
p-value			0.5245		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:57

TABLE 2.1.8.3: Change from baseline (ANCOVA) in mNIS+7 nerve conduction subdomain - ITT (as randomized) Population

Table page 2 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Age group					
< 65 years					
Baseline value					
n	100	16			
Mean (SD)	12.0 (5.2)	11.3 (5.9)			
Actual value at week 35					
n	97	12			
Mean (SD)	12.1 (5.4)	10.3 (7.1)			
Change from baseline at week 35					
n	97	12			
Mean (SD)	0.20 (1.30)	0.56 (1.98)			
LS mean change (SE):	0.20 (0.14)	0.56 (0.39)	-0.36 (-1.17 ; 0.46)	-0.26 (-0.87, 0.34)	0.6051
p-value			0.3868		
>= 65 years					
Baseline value					
n	44	8			
Mean (SD)	10.9 (3.6)	9.5 (3.4)			
Actual value at week 35					
n	41	7			
Mean (SD)	11.2 (3.4)	9.8 (3.8)			
Change from baseline at week 35					
n	41	7			
Mean (SD)	0.31 (1.23)	0.31 (1.32)			
LS mean change (SE):	0.31 (0.21)	0.31 (0.51)	-0.00 (-1.09 ; 1.08)	-0.00 (-0.82, 0.82)	-
p-value			0.9982		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:57

TABLE 2.1.8.3: Change from baseline (ANCOVA) in mNIS+7 nerve conduction subdomain - ITT (as randomized) Population

Table page 3 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Sex group					
Male					
Baseline value					
n	100	16			
Mean (SD)	12.0 (4.6)	12.2 (4.2)			
Actual value at week 35					
n	95	12			
Mean (SD)	12.2 (4.7)	11.7 (5.6)			
Change from baseline at week 35					
n	95	12			
Mean (SD)	0.36 (1.14)	0.22 (1.94)			
LS mean change (SE):	0.36 (0.14)	0.22 (0.38)	0.14 (-0.66 ; 0.95)	0.11 (-0.50, 0.71)	0.1117
p-value			0.7276		
Female					
Baseline value					
n	44	8			
Mean (SD)	10.9 (5.1)	7.7 (6.0)			
Actual value at week 35					
n	43	7			
Mean (SD)	10.8 (5.2)	7.4 (5.9)			
Change from baseline at week 35					
n	43	7			
Mean (SD)	-0.05 (1.51)	0.89 (1.33)			
LS mean change (SE):	-0.05 (0.20)	0.89 (0.50)	-0.94 (-2.01 ; 0.13)	-0.70 (-1.53, 0.13)	-
p-value			0.0840		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:57

TABLE 2.1.8.3: Change from baseline (ANCOVA) in mNIS+7 nerve conduction subdomain - ITT (as randomized) Population

Table page 4 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Race group					
white					
Baseline value					
n	112	19			
Mean (SD)	12.3 (4.4)	11.2 (5.2)			
Actual value at week 35					
n	107	15			
Mean (SD)	12.4 (4.5)	10.0 (5.8)			
Change from baseline at week 35					
n	107	15			
Mean (SD)	0.21 (1.34)	0.19 (1.80)			
LS mean change (SE):	0.21 (0.13)	0.19 (0.35)	0.02 (-0.70 ; 0.75)	0.02 (-0.53, 0.56)	0.1358
p-value			0.9477		
other					
Baseline value					
n	30	4			
Mean (SD)	9.3 (5.7)	8.8 (6.3)			
Actual value at week 35					
n	29	4			
Mean (SD)	9.4 (5.9)	10.4 (7.2)			
Change from baseline at week 35					
n	29	4			
Mean (SD)	0.34 (1.05)	1.52 (1.01)			
LS mean change (SE):	0.34 (0.25)	1.52 (0.67)	-1.18 (-2.59 ; 0.23)	-0.86 (-1.97, 0.25)	-
p-value			0.1002		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:57

TABLE 2.1.8.3: Change from baseline (ANCOVA) in mNIS+7 nerve conduction subdomain - ITT (as randomized) Population

Table page 5 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Region group					
North-America					
Baseline value					
n	21	5			
Mean (SD)	7.4 (5.5)	6.2 (3.8)			
Actual value at week 35					
n	21	5			
Mean (SD)	7.5 (5.9)	5.7 (6.3)			
Change from baseline at week 35					
n	21	5			
Mean (SD)	0.03 (1.11)	-0.53 (3.00)			
LS mean change (SE):	0.03 (0.29)	-0.53 (0.60)	0.56 (-0.75 ; 1.87)	0.41 (-0.63, 1.44)	0.3455
p-value			0.4008		
Europe					
Baseline value					
n	54	10			
Mean (SD)	12.7 (3.2)	13.1 (2.8)			
Actual value at week 35					
n	52	6			
Mean (SD)	13.1 (3.1)	13.2 (1.8)			
Change from baseline at week 35					
n	52	6			
Mean (SD)	0.38 (0.99)	0.93 (0.84)			
LS mean change (SE):	0.38 (0.18)	0.93 (0.54)	-0.54 (-1.68 ; 0.59)	-0.40 (-1.27, 0.47)	-
p-value			0.3464		
Rest of World					
Baseline value					
n	69	9			
Mean (SD)	12.1 (5.0)	10.5 (6.5)			
Actual value at week 35					
n	65	8			
Mean (SD)	12.2 (5.0)	10.6 (6.5)			
Change from baseline at week 35					
n	65	8			
Mean (SD)	0.18 (1.51)	0.75 (1.04)			
LS mean change (SE):	0.18 (0.17)	0.75 (0.47)	-0.57 (-1.55 ; 0.42)	-0.42 (-1.17, 0.33)	-
p-value			0.2575		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:58

TABLE 2.1.8.3: Change from baseline (ANCOVA) in mNIS+7 nerve conduction subdomain - ITT (as randomized) Population

Table page 6 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Weight group					
< 65 kg					
Baseline value					
n	52	4			
Mean (SD)	13.2 (3.9)	14.1 (2.9)			
Actual value at week 35					
n	51	3			
Mean (SD)	13.3 (4.0)	14.2 (1.5)			
Change from baseline at week 35					
n	51	3			
Mean (SD)	0.18 (1.42)	1.31 (1.01)			
LS mean change (SE):	0.18 (0.19)	1.31 (0.78)	-1.14 (-2.73 ; 0.45)	-0.83 (-2.03, 0.37)	0.1921
p-value			0.1581		
>= 65 kg					
Baseline value					
n	89	19			
Mean (SD)	10.7 (5.1)	10.0 (5.5)			
Actual value at week 35					
n	84	15			
Mean (SD)	10.8 (5.2)	9.2 (6.4)			
Change from baseline at week 35					
n	84	15			
Mean (SD)	0.28 (1.20)	0.26 (1.86)			
LS mean change (SE):	0.28 (0.15)	0.26 (0.35)	0.02 (-0.72 ; 0.77)	0.02 (-0.54, 0.57)	-
p-value			0.9493		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:58

TABLE 2.1.8.3: Change from baseline (ANCOVA) in mNIS+7 nerve conduction subdomain - ITT (as randomized) Population

Table page 7 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by NIS at baseline group					
< 50					
Baseline value					
n	87	17			
Mean (SD)	10.1 (5.1)	9.3 (5.6)			
Actual value at week 35					
n	85	13			
Mean (SD)	10.2 (5.2)	8.2 (6.2)			
Change from baseline at week 35					
n	85	13			
Mean (SD)	0.17 (1.44)	0.43 (1.97)			
LS mean change (SE):	0.17 (0.15)	0.43 (0.37)	-0.26 (-1.05 ; 0.53)	-0.19 (-0.78, 0.40)	0.9543
p-value			0.5214		
>=50					
Baseline value					
n	57	7			
Mean (SD)	14.0 (3.1)	14.0 (2.0)			
Actual value at week 35					
n	53	6			
Mean (SD)	14.3 (2.9)	14.3 (1.9)			
Change from baseline at week 35					
n	53	6			
Mean (SD)	0.33 (0.95)	0.55 (1.18)			
LS mean change (SE):	0.33 (0.18)	0.55 (0.55)	-0.22 (-1.36 ; 0.93)	-0.16 (-1.02, 0.70)	-
p-value			0.7085		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:58

TABLE 2.1.8.3: Change from baseline (ANCOVA) in mNIS+7 nerve conduction subdomain - ITT (as randomized) Population

Table page 8 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Previous treatment with Tetramer Stabilizer group					
yes					
Baseline value					
n	100	15			
Mean (SD)	12.5 (4.1)	11.3 (4.5)			
Actual value at week 35					
n	98	11			
Mean (SD)	12.7 (4.0)	10.5 (5.6)			
Change from baseline at week 35					
n	98	11			
Mean (SD)	0.26 (1.30)	0.27 (2.03)			
LS mean change (SE):	0.26 (0.14)	0.27 (0.40)	-0.01 (-0.85 ; 0.84)	-0.00 (-0.64, 0.63)	0.4010
p-value			0.9879		
no					
Baseline value					
n	44	9			
Mean (SD)	9.6 (5.8)	9.6 (6.4)			
Actual value at week 35					
n	40	8			
Mean (SD)	9.6 (6.1)	9.6 (6.7)			
Change from baseline at week 35					
n	40	8			
Mean (SD)	0.17 (1.22)	0.75 (1.29)			
LS mean change (SE):	0.17 (0.21)	0.75 (0.47)	-0.57 (-1.60 ; 0.45)	-0.42 (-1.20, 0.36)	-
p-value			0.2722		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:58

TABLE 2.1.8.3: Change from baseline (ANCOVA) in mNIS+7 nerve conduction subdomain - ITT (as randomized) Population

Table page 9 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by V30M Mutation group					
yes					
Baseline value					
n	85	16			
Mean (SD)	13.0 (3.7)	12.2 (4.4)			
Actual value at week 35					
n	83	12			
Mean (SD)	13.2 (3.8)	12.0 (4.4)			
Change from baseline at week 35					
n	83	12			
Mean (SD)	0.16 (1.23)	0.64 (0.88)			
LS mean change (SE):	0.16 (0.15)	0.64 (0.39)	-0.48 (-1.30 ; 0.33)	-0.36 (-0.97, 0.26)	0.3321
p-value			0.2452		
no					
Baseline value					
n	59	8			
Mean (SD)	9.6 (5.5)	7.8 (5.7)			
Actual value at week 35					
n	55	7			
Mean (SD)	9.8 (5.6)	6.8 (7.0)			
Change from baseline at week 35					
n	55	7			
Mean (SD)	0.35 (1.34)	0.18 (2.72)			
LS mean change (SE):	0.35 (0.18)	0.18 (0.51)	0.18 (-0.88 ; 1.24)	0.13 (-0.67, 0.93)	-
p-value			0.7419		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:58

TABLE 2.1.8.3: Change from baseline (ANCOVA) in mNIS+7 nerve conduction subdomain - ITT (as randomized) Population

Table page 10 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Disease Stage group					
Stage 1					
Baseline value					
n	115	18			
Mean (SD)	11.2 (5.1)	10.1 (5.8)			
Actual value at week 35					
n	111	14			
Mean (SD)	11.4 (5.2)	8.7 (6.3)			
Change from baseline at week 35					
n	111	14			
Mean (SD)	0.25 (1.32)	0.40 (1.90)			
LS mean change (SE):	0.25 (0.13)	0.40 (0.36)	-0.15 (-0.90 ; 0.60)	-0.11 (-0.67, 0.45)	0.6554
p-value			0.6970		
Stage 2					
Baseline value					
n	29	6			
Mean (SD)	13.2 (2.9)	12.6 (2.4)			
Actual value at week 35					
n	27	5			
Mean (SD)	13.3 (3.1)	14.0 (1.9)			
Change from baseline at week 35					
n	27	5			
Mean (SD)	0.18 (1.10)	0.67 (1.28)			
LS mean change (SE):	0.18 (0.26)	0.67 (0.60)	-0.49 (-1.78 ; 0.81)	-0.35 (-1.35, 0.65)	-
p-value			0.4576		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:58

TABLE 2.1.8.3: Change from baseline (ANCOVA) in mNIS+7 nerve conduction subdomain - ITT (as randomized) Population

Table page 11 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL					
yes					
Baseline value					
n	100	15			
Mean (SD)	12.5 (4.1)	11.3 (4.5)			
Actual value at week 35					
n	98	11			
Mean (SD)	12.7 (4.0)	10.5 (5.6)			
Change from baseline at week 35					
n	98	11			
Mean (SD)	0.26 (1.30)	0.27 (2.03)			
LS mean change (SE):	0.26 (0.14)	0.27 (0.40)	-0.01 (-0.85 ; 0.84)	-0.00 (-0.64, 0.63)	0.4010
p-value			0.9879		
no					
Baseline value					
n	44	9			
Mean (SD)	9.6 (5.8)	9.6 (6.4)			
Actual value at week 35					
n	40	8			
Mean (SD)	9.6 (6.1)	9.6 (6.7)			
Change from baseline at week 35					
n	40	8			
Mean (SD)	0.17 (1.22)	0.75 (1.29)			
LS mean change (SE):	0.17 (0.21)	0.75 (0.47)	-0.57 (-1.60 ; 0.45)	-0.42 (-1.20, 0.36)	-
p-value			0.2722		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:58

TABLE 2.1.8.3: Change from baseline (ANCOVA) in mNIS+7 nerve conduction subdomain - ITT (as randomized) Population

Table page 12 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis					
yes					
Baseline value					
n	39	7			
Mean (SD)	11.9 (4.1)	10.1 (3.9)			
Actual value at week 35					
n	35	7			
Mean (SD)	12.4 (3.9)	10.4 (6.3)			
Change from baseline at week 35					
n	35	7			
Mean (SD)	0.61 (1.06)	0.33 (2.61)			
LS mean change (SE):	0.61 (0.22)	0.33 (0.50)	0.28 (-0.80 ; 1.37)	0.21 (-0.63, 1.05)	0.2878
p-value			0.6059		
no					
Baseline value					
n	105	17			
Mean (SD)	11.5 (5.0)	11.0 (5.8)			
Actual value at week 35					
n	103	12			
Mean (SD)	11.6 (5.2)	9.9 (6.0)			
Change from baseline at week 35					
n	103	12			
Mean (SD)	0.11 (1.32)	0.55 (1.07)			
LS mean change (SE):	0.11 (0.13)	0.55 (0.38)	-0.44 (-1.24 ; 0.36)	-0.33 (-0.94, 0.27)	-
p-value			0.2746		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:58

TABLE 2.1.8.3: Change from baseline (ANCOVA) in mNIS+7 nerve conduction subdomain - ITT (as randomized) Population

Table page 13 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Cardiomyopathy					
yes					
Baseline value					
n	49	9			
Mean (SD)	12.3 (3.9)	11.1 (3.9)			
Actual value at week 35					
n	45	8			
Mean (SD)	12.7 (3.8)	10.9 (6.0)			
Change from baseline at week 35					
n	45	8			
Mean (SD)	0.44 (1.21)	0.28 (2.42)			
LS mean change (SE):	0.44 (0.20)	0.28 (0.47)	0.16 (-0.85 ; 1.17)	0.12 (-0.65, 0.89)	0.3456
p-value			0.7539		
no					
Baseline value					
n	95	15			
Mean (SD)	11.3 (5.2)	10.5 (6.0)			
Actual value at week 35					
n	93	11			
Mean (SD)	11.4 (5.3)	9.5 (6.1)			
Change from baseline at week 35					
n	93	11			
Mean (SD)	0.13 (1.30)	0.60 (1.11)			
LS mean change (SE):	0.13 (0.14)	0.60 (0.40)	-0.47 (-1.31 ; 0.37)	-0.35 (-0.98, 0.29)	-
p-value			0.2721		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:31:58

TABLE 2.1.9.1: Binary Outcome Analysis: mNIS+7 heart rate subdomain achieving a change of < 0 points (improvement) from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population

Table page 1 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Overall								
ITT (as randomized) Population	144	82 (56.9%)	24	11 (45.8%)	1.236 (0.786, 1.943) p=0.3586	1.641 (0.680, 3.964) p=0.2706	11.9% (-9.7%, 33.5%) p=0.2791	--
Age group								
< 65 years	100	54 (54.0%)	16	5 (31.3%)	1.728 (0.817, 3.654) p=0.1523	2.583 (0.836, 7.978) p=0.0992	22.8% (-2.0%, 47.5%) p=0.0713	0.1857
>= 65 years	44	28 (63.6%)	8	6 (75.0%)	0.848 (0.537, 1.342) p=0.4822	0.583 (0.105, 3.239) p=0.5377	-11.4% (-44.6%, 21.8%) p=0.5023	
Sex group								
Male	100	54 (54.0%)	16	8 (50.0%)	1.080 (0.641, 1.821) p=0.7727	1.174 (0.408, 3.375) p=0.7660	4.0% (-22.4%, 30.4%) p=0.7663	0.3106
Female	44	28 (63.6%)	8	3 (37.5%)	1.697 (0.675, 4.267) p=0.2610	2.917 (0.614, 13.846) p=0.1780	26.1% (-10.3%, 62.6%) p=0.1597	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:32:03

TABLE 2.1.9.1: Binary Outcome Analysis: mNIS+7 heart rate subdomain achieving a change of < 0 points (improvement) from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population

Table page 2 of 5.

	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Race group								
white	112	61 (54.5%)	19	9 (47.4%)	1.150 (0.695, 1.902) p=0.5867	1.329 (0.502, 3.521) p=0.5672	7.1% (-17.2%, 31.4%) p=0.5666	0.6868
other	30	20 (66.7%)	4	2 (50.0%)	1.333 (0.485, 3.669) p=0.5775	2.000 (0.244, 16.362) p=0.5180	16.7% (-35.2%, 68.5%) p=0.5285	
Region group								
North-America	21	14 (66.7%)	5	2 (40.0%)	1.667 (0.546, 5.084) p=0.3693	3.000 (0.404, 22.303) p=0.2831	26.7% (-20.8%, 74.1%) p=0.2706	0.3026
Europe	54	28 (51.9%)	10	6 (60.0%)	0.864 (0.490, 1.524) p=0.6143	0.718 (0.182, 2.834) p=0.6362	-8.1% (-41.3%, 25.0%) p=0.6301	
Rest of World	69	40 (58.0%)	9	3 (33.3%)	1.739 (0.676, 4.477) p=0.2513	2.759 (0.637, 11.950) p=0.1749	24.6% (-8.3%, 57.6%) p=0.1425	
Weight group								
< 65 kg	52	34 (65.4%)	4	2 (50.0%)	1.308 (0.481, 3.554) p=0.5989	1.889 (0.245, 14.549) p=0.5415	15.4% (-35.3%, 66.1%) p=0.5518	0.7319
>= 65 kg	89	45 (50.6%)	19	8 (42.1%)	1.201 (0.682, 2.115) p=0.5261	1.406 (0.517, 3.827) p=0.5044	8.5% (-16.1%, 33.0%) p=0.4989	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:32:03

TABLE 2.1.9.1: Binary Outcome Analysis: mNIS+7 heart rate subdomain achieving a change of < 0 points (improvement) from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population

Table page 3 of 5.

EPLONTERSEN			INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
NIS at baseline group								
< 50	87	50 (57.5%)	17	7 (41.2%)	1.396 (0.769, 2.534) p=0.2731	1.931 (0.672, 5.546) p=0.2218	16.3% (-9.3%, 41.9%) p=0.2122	0.4764
>=50	57	32 (56.1%)	7	4 (57.1%)	0.982 (0.497, 1.942) p=0.9594	0.960 (0.197, 4.688) p=0.9598	-1.0% (-39.9%, 37.9%) p=0.9597	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group								
yes	100	61 (61.0%)	15	7 (46.7%)	1.307 (0.744, 2.296) p=0.3513	1.788 (0.600, 5.322) p=0.2968	14.3% (-12.7%, 41.3%) p=0.2980	0.5510
no	44	21 (47.7%)	9	4 (44.4%)	1.074 (0.486, 2.374) p=0.8602	1.141 (0.270, 4.825) p=0.8574	3.3% (-32.4%, 38.9%) p=0.8568	
V30M Mutation group								
yes	85	44 (51.8%)	16	8 (50.0%)	1.035 (0.609, 1.761) p=0.8982	1.073 (0.369, 3.124) p=0.8969	1.8% (-24.9%, 28.5%) p=0.8969	0.2403
no	59	38 (64.4%)	8	3 (37.5%)	1.718 (0.688, 4.286) p=0.2464	3.016 (0.655, 13.891) p=0.1566	26.9% (-8.8%, 62.6%) p=0.1397	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:32:03

TABLE 2.1.9.1: Binary Outcome Analysis: mNIS+7 heart rate subdomain achieving a change of < 0 points (improvement) from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population

Table page 4 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Disease Stage group								
Stage 1	115	63 (54.8%)	18	7 (38.9%)	1.409 (0.771, 2.573) p=0.2649	1.904 (0.689, 5.260) p=0.2143	15.9% (-8.4%, 40.2%) p=0.1997	0.5947
Stage 2	29	19 (65.5%)	6	4 (66.7%)	0.983 (0.526, 1.835) p=0.9565	0.950 (0.148, 6.115) p=0.9569	-1.1% (-42.6%, 40.3%) p=0.9567	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL								
yes	100	61 (61.0%)	15	7 (46.7%)	1.307 (0.744, 2.296) p=0.3513	1.788 (0.600, 5.322) p=0.2968	14.3% (-12.7%, 41.3%) p=0.2980	0.5510
no	44	21 (47.7%)	9	4 (44.4%)	1.074 (0.486, 2.374) p=0.8602	1.141 (0.270, 4.825) p=0.8574	3.3% (-32.4%, 38.9%) p=0.8568	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis								
yes	39	26 (66.7%)	7	5 (71.4%)	0.933 (0.556, 1.567) p=0.7942	0.800 (0.136, 4.696) p=0.8048	-4.8% (-41.4%, 31.8%) p=0.7987	0.4357
no	105	56 (53.3%)	17	6 (35.3%)	1.511 (0.775, 2.947) p=0.2258	2.095 (0.722, 6.084) p=0.1739	18.0% (-6.6%, 42.7%) p=0.1513	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:32:03

TABLE 2.1.9.1: Binary Outcome Analysis: mNIS+7 heart rate subdomain achieving a change of < 0 points (improvement) from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population

Table page 5 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Cardiomyopathy								
yes	49	30 (61.2%)	9	6 (66.7%)	0.918 (0.550, 1.534) p=0.7449	0.789 (0.176, 3.539) p=0.7575	-5.4% (-39.1%, 28.2%) p=0.7515	0.2859
no	95	52 (54.7%)	15	5 (33.3%)	1.642 (0.785, 3.437) p=0.1882	2.419 (0.768, 7.616) p=0.1313	21.4% (-4.5%, 47.3%) p=0.1049	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:32:03

TABLE 2.1.9.2: Binary Outcome Analysis: mNIS+7 heart rate subdomain with a change of > 0 points (deterioration) from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population

Table page 1 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Overall								
ITT (as randomized) Population	144	34 (23.6%)	24	5 (20.8%)	1.133* (0.493, 2.608) p=0.7685	1.233 (0.390, 3.893) p=0.7214	2.5% (-18.8%, 23.9%) p=0.8165	--
Age group								
< 65 years	100	20 (20.0%)	16	4 (25.0%)	0.800 (0.314, 2.037) p=0.6399	0.750 (0.219, 2.574) p=0.6475	-5.0% (-27.6%, 17.6%) p=0.6648	0.2073
>= 65 years	44	14 (31.8%)	8	1 (12.5%)	2.545 (0.387, 16.743) p=0.3310	3.267 (0.366, 29.166) p=0.2892	19.3% (-7.4%, 46.1%) p=0.1567	
Sex group								
Male	100	23 (23.0%)	16	2 (12.5%)	1.840 (0.479, 7.063) p=0.3743	2.091 (0.442, 9.882) p=0.3519	10.5% (-7.7%, 28.7%) p=0.2577	0.2541
Female	44	11 (25.0%)	8	3 (37.5%)	0.667 (0.238, 1.869) p=0.4407	0.556 (0.114, 2.713) p=0.4675	-12.5% (-48.4%, 23.4%) p=0.4950	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:32:08

TABLE 2.1.9.2: Binary Outcome Analysis: mNIS+7 heart rate subdomain with a change of > 0 points (deterioration) from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population

Table page 2 of 5.

	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Race group								
white	112	25 (22.3%)	19	4 (21.1%)	1.060 (0.416, 2.706) p=0.9025	1.078 (0.328, 3.539) p=0.9020	1.3% (-18.6%, 21.2%) p=0.9005	0.9851
other	30	8 (26.7%)	4	1 (25.0%)	1.067 (0.177, 6.441) p=0.9439	1.091 (0.099, 12.067) p=0.9434	1.7% (-43.6%, 47.0%) p=0.9425	
Region group								
North-America	21	6 (28.6%)	5	2 (40.0%)	0.714 (0.201, 2.540) p=0.6032	0.600 (0.079, 4.542) p=0.6209	-10.9% (-58.3%, 36.5%) p=0.6531	0.3865
Europe	54	10 (18.5%)	10	0 (0.0%)	4.200* (0.265, 66.505) p=0.3085	4.955* (0.268, 91.473) p=0.2820	20.0% (-42.9%, 83.0%) p=0.5324	
Rest of World	69	18 (26.1%)	9	3 (33.3%)	0.783 (0.286, 2.139) p=0.6329	0.706 (0.160, 3.121) p=0.6460	-6.9% (-39.8%, 26.0%) p=0.6816	
Weight group								
< 65 kg	52	4 (7.7%)	4	0 (0.0%)	0.849* (0.053, 13.606) p=0.9080	0.835* (0.038, 18.119) p=0.9086	7.7% (-90.6%, 106.0%) p=0.8781	0.5634
>= 65 kg	89	30 (33.7%)	19	5 (26.3%)	1.281 (0.572, 2.870) p=0.5476	1.424 (0.468, 4.327) p=0.5334	7.4% (-14.7%, 29.5%) p=0.5121	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:32:08

TABLE 2.1.9.2: Binary Outcome Analysis: mNIS+7 heart rate subdomain with a change of > 0 points (deterioration) from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population

Table page 3 of 5.

EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction	
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)		RD (95% CI)
NIS at baseline group								
< 50	87	19 (21.8%)	17	4 (23.5%)	0.928 (0.361, 2.387) p=0.8771	0.908 (0.265, 3.109) p=0.8780	-1.7% (-23.6%, 20.3%) p=0.8800	0.4777
>=50	57	15 (26.3%)	7	1 (14.3%)	1.842 (0.285, 11.903) p=0.5211	2.143 (0.238, 19.292) p=0.4967	12.0% (-16.3%, 40.4%) p=0.4053	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group								
yes	100	21 (21.0%)	15	3 (20.0%)	1.050 (0.356, 3.095) p=0.9295	1.063 (0.275, 4.116) p=0.9292	1.0% (-20.8%, 22.8%) p=0.9282	0.7320
no	44	13 (29.5%)	9	2 (22.2%)	1.330 (0.361, 4.901) p=0.6687	1.468 (0.268, 8.032) p=0.6581	7.3% (-23.0%, 37.6%) p=0.6360	
V30M Mutation group								
yes	85	17 (20.0%)	16	2 (12.5%)	1.600 (0.409, 6.261) p=0.4996	1.750 (0.363, 8.446) p=0.4859	7.5% (-10.8%, 25.8%) p=0.4218	0.4305
no	59	17 (28.8%)	8	3 (37.5%)	0.768 (0.288, 2.048) p=0.5984	0.675 (0.145, 3.141) p=0.6160	-8.7% (-44.2%, 26.8%) p=0.6314	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:32:08

TABLE 2.1.9.2: Binary Outcome Analysis: mNIS+7 heart rate subdomain with a change of > 0 points (deterioration) from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population

Table page 4 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Disease Stage group								
Stage 1	115	27 (23.5%)	18	5 (27.8%)	0.845 (0.374, 1.909) p=0.6858	0.798 (0.261, 2.440) p=0.6919	-4.3% (-26.4%, 17.8%) p=0.7029	0.2385
Stage 2	29	7 (24.1%)	6	0 (0.0%)	3.500* (0.226, 54.310) p=0.3705	4.333* (0.217, 86.413) p=0.3369	24.1% (-34.5%, 82.8%) p=0.4201	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL								
yes	100	21 (21.0%)	15	3 (20.0%)	1.050 (0.356, 3.095) p=0.9295	1.063 (0.275, 4.116) p=0.9292	1.0% (-20.8%, 22.8%) p=0.9282	0.7320
no	44	13 (29.5%)	9	2 (22.2%)	1.330 (0.361, 4.901) p=0.6687	1.468 (0.268, 8.032) p=0.6581	7.3% (-23.0%, 37.6%) p=0.6360	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis								
yes	39	9 (23.1%)	7	1 (14.3%)	1.615 (0.241, 10.832) p=0.6213	1.800 (0.191, 16.980) p=0.6077	8.8% (-20.3%, 37.9%) p=0.5538	0.6604
no	105	25 (23.8%)	17	4 (23.5%)	1.012 (0.402, 2.546) p=0.9799	1.016 (0.304, 3.397) p=0.9799	0.3% (-21.5%, 22.0%) p=0.9799	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:32:08

TABLE 2.1.9.2: Binary Outcome Analysis: mNIS+7 heart rate subdomain with a change of > 0 points (deterioration) from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population

Table page 5 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Cardiomyopathy								
yes	49	13 (26.5%)	9	1 (11.1%)	2.388 (0.355, 16.056) p=0.3707	2.889 (0.329, 25.389) p=0.3387	15.4% (-8.5%, 39.4%) p=0.2073	0.2722
no	95	21 (22.1%)	15	4 (26.7%)	0.829 (0.330, 2.080) p=0.6895	0.780 (0.225, 2.704) p=0.6958	-4.6% (-28.4%, 19.3%) p=0.7082	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:32:09

TABLE 2.1.9.3: Change from baseline (ANCOVA) in mNIS+7 heart rate subdomain - ITT (as randomized) Population

Table page 1 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Overall					
Baseline value					
n	144	24			
Mean (SD)	2.1 (1.3)	2.0 (1.2)			
Actual value at week 35					
n	141	19			
Mean (SD)	1.8 (1.3)	1.8 (1.0)			
Change from baseline at week 35					
n	141	19			
Mean (SD)	-0.23 (0.72)	-0.09 (0.52)			
LS mean change (SE):	-0.25 (0.07)	-0.13 (0.16)	-0.11 (-0.44 ; 0.21)	-0.14 (-0.62, 0.34)	-
p-value			0.4915		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:32:11

TABLE 2.1.9.3: Change from baseline (ANCOVA) in mNIS+7 heart rate subdomain - ITT (as randomized) Population

Table page 2 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Age group					
< 65 years					
Baseline value					
n	100	16			
Mean (SD)	2.3 (1.4)	2.3 (1.4)			
Actual value at week 35					
n	98	12			
Mean (SD)	2.0 (1.4)	2.0 (1.2)			
Change from baseline at week 35					
n	98	12			
Mean (SD)	-0.28 (0.78)	-0.02 (0.64)			
LS mean change (SE):	-0.28 (0.07)	-0.02 (0.20)	-0.26 (-0.68 ; 0.17)	-0.36 (-0.97, 0.25)	0.3241
p-value			0.2342		
>= 65 years					
Baseline value					
n	44	8			
Mean (SD)	1.5 (0.7)	1.5 (0.5)			
Actual value at week 35					
n	43	7			
Mean (SD)	1.3 (0.7)	1.4 (0.3)			
Change from baseline at week 35					
n	43	7			
Mean (SD)	-0.12 (0.56)	-0.22 (0.20)			
LS mean change (SE):	-0.12 (0.11)	-0.22 (0.26)	0.10 (-0.47 ; 0.66)	0.14 (-0.68, 0.96)	-
p-value			0.7339		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:32:11

TABLE 2.1.9.3: Change from baseline (ANCOVA) in mNIS+7 heart rate subdomain - ITT (as randomized) Population

Table page 3 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Sex group					
Male					
Baseline value					
n	100	16			
Mean (SD)	2.2 (1.3)	2.1 (1.1)			
Actual value at week 35					
n	98	12			
Mean (SD)	2.0 (1.2)	1.9 (1.1)			
Change from baseline at week 35					
n	98	12			
Mean (SD)	-0.22 (0.70)	-0.25 (0.40)			
LS mean change (SE):	-0.22 (0.07)	-0.25 (0.20)	0.03 (-0.39 ; 0.46)	0.05 (-0.56, 0.65)	0.1943
p-value			0.8755		
Female					
Baseline value					
n	44	8			
Mean (SD)	1.7 (1.3)	1.7 (1.4)			
Actual value at week 35					
n	43	7			
Mean (SD)	1.4 (1.3)	1.6 (1.0)			
Change from baseline at week 35					
n	43	7			
Mean (SD)	-0.25 (0.77)	0.18 (0.62)			
LS mean change (SE):	-0.25 (0.11)	0.18 (0.26)	-0.43 (-0.99 ; 0.13)	-0.61 (-1.44, 0.22)	-
p-value			0.1326		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:32:11

TABLE 2.1.9.3: Change from baseline (ANCOVA) in mNIS+7 heart rate subdomain - ITT (as randomized) Population

Table page 4 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Race group					
white					
Baseline value					
n	112	19			
Mean (SD)	2.2 (1.2)	2.1 (1.2)			
Actual value at week 35					
n	109	15			
Mean (SD)	2.0 (1.3)	1.7 (1.1)			
Change from baseline at week 35					
n	109	15			
Mean (SD)	-0.24 (0.72)	-0.17 (0.45)			
LS mean change (SE):	-0.24 (0.07)	-0.17 (0.18)	-0.08 (-0.45 ; 0.30)	-0.11 (-0.66, 0.43)	0.5285
p-value			0.6872		
other					
Baseline value					
n	30	4			
Mean (SD)	1.4 (1.4)	2.0 (1.4)			
Actual value at week 35					
n	30	4			
Mean (SD)	1.2 (1.3)	2.2 (1.0)			
Change from baseline at week 35					
n	30	4			
Mean (SD)	-0.16 (0.66)	0.18 (0.77)			
LS mean change (SE):	-0.16 (0.13)	0.18 (0.35)	-0.34 (-1.07 ; 0.39)	-0.48 (-1.57, 0.61)	-
p-value			0.3591		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:32:11

TABLE 2.1.9.3: Change from baseline (ANCOVA) in mNIS+7 heart rate subdomain - ITT (as randomized) Population

Table page 5 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Region group					
North-America					
Baseline value					
n	21	5			
Mean (SD)	0.5 (1.3)	1.5 (1.5)			
Actual value at week 35					
n	21	5			
Mean (SD)	0.4 (1.4)	1.5 (1.4)			
Change from baseline at week 35					
n	21	5			
Mean (SD)	-0.12 (0.85)	-0.04 (0.29)			
LS mean change (SE):	-0.12 (0.15)	-0.04 (0.31)	-0.08 (-0.76 ; 0.61)	-0.10 (-1.13, 0.92)	0.4237
p-value			0.8290		
Europe					
Baseline value					
n	54	10			
Mean (SD)	2.5 (1.0)	2.1 (0.8)			
Actual value at week 35					
n	52	6			
Mean (SD)	2.2 (1.0)	1.6 (0.2)			
Change from baseline at week 35					
n	52	6			
Mean (SD)	-0.29 (0.72)	-0.45 (0.43)			
LS mean change (SE):	-0.29 (0.10)	-0.45 (0.29)	0.16 (-0.43 ; 0.76)	0.23 (-0.64, 1.09)	-
p-value			0.5917		
Rest of World					
Baseline value					
n	69	9			
Mean (SD)	2.2 (1.2)	2.2 (1.4)			
Actual value at week 35					
n	68	8			
Mean (SD)	1.9 (1.2)	2.2 (1.2)			
Change from baseline at week 35					
n	68	8			
Mean (SD)	-0.22 (0.68)	0.14 (0.59)			
LS mean change (SE):	-0.22 (0.08)	0.14 (0.25)	-0.36 (-0.88 ; 0.16)	-0.51 (-1.26, 0.24)	-
p-value			0.1717		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:32:11

TABLE 2.1.9.3: Change from baseline (ANCOVA) in mNIS+7 heart rate subdomain - ITT (as randomized) Population

Table page 6 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Weight group					
< 65 kg					
Baseline value					
n	52	4			
Mean (SD)	2.5 (1.1)	2.9 (1.0)			
Actual value at week 35					
n	51	3			
Mean (SD)	2.0 (1.2)	2.4 (1.2)			
Change from baseline at week 35					
n	51	3			
Mean (SD)	-0.51 (0.70)	-0.25 (0.22)			
LS mean change (SE):	-0.51 (0.09)	-0.25 (0.38)	-0.26 (-1.03 ; 0.52)	-0.38 (-1.57, 0.81)	0.6611
p-value			0.5177		
>= 65 kg					
Baseline value					
n	89	19			
Mean (SD)	1.8 (1.3)	1.8 (1.2)			
Actual value at week 35					
n	87	15			
Mean (SD)	1.7 (1.4)	1.7 (1.1)			
Change from baseline at week 35					
n	87	15			
Mean (SD)	-0.05 (0.67)	0.02 (0.47)			
LS mean change (SE):	-0.05 (0.07)	0.02 (0.17)	-0.06 (-0.43 ; 0.30)	-0.10 (-0.65, 0.46)	-
p-value			0.7298		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:32:11

TABLE 2.1.9.3: Change from baseline (ANCOVA) in mNIS+7 heart rate subdomain - ITT (as randomized) Population

Table page 7 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by NIS at baseline group					
< 50					
Baseline value					
n	87	17			
Mean (SD)	1.9 (1.4)	1.9 (1.3)			
Actual value at week 35					
n	86	13			
Mean (SD)	1.7 (1.5)	1.7 (1.1)			
Change from baseline at week 35					
n	86	13			
Mean (SD)	-0.20 (0.74)	-0.07 (0.63)			
LS mean change (SE):	-0.20 (0.08)	-0.07 (0.19)	-0.14 (-0.55 ; 0.28)	-0.19 (-0.78, 0.40)	0.9591
p-value			0.5158		
>=50					
Baseline value					
n	57	7			
Mean (SD)	2.3 (1.0)	2.2 (0.8)			
Actual value at week 35					
n	55	6			
Mean (SD)	2.0 (0.9)	2.1 (1.0)			
Change from baseline at week 35					
n	55	6			
Mean (SD)	-0.27 (0.68)	-0.15 (0.20)			
LS mean change (SE):	-0.27 (0.09)	-0.15 (0.29)	-0.12 (-0.71 ; 0.48)	-0.16 (-1.03, 0.70)	-
p-value			0.6983		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:32:12

TABLE 2.1.9.3: Change from baseline (ANCOVA) in mNIS+7 heart rate subdomain - ITT (as randomized) Population

Table page 8 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Previous treatment with Tetramer Stabilizer group					
yes					
Baseline value					
n	100	15			
Mean (SD)	2.2 (1.2)	2.1 (1.2)			
Actual value at week 35					
n	99	11			
Mean (SD)	1.9 (1.2)	1.6 (1.0)			
Change from baseline at week 35					
n	99	11			
Mean (SD)	-0.33 (0.72)	-0.25 (0.42)			
LS mean change (SE):	-0.33 (0.07)	-0.25 (0.21)	-0.08 (-0.51 ; 0.36)	-0.11 (-0.74, 0.52)	0.8917
p-value			0.7308		
no					
Baseline value					
n	44	9			
Mean (SD)	1.7 (1.4)	1.9 (1.3)			
Actual value at week 35					
n	42	8			
Mean (SD)	1.6 (1.5)	2.0 (1.1)			
Change from baseline at week 35					
n	42	8			
Mean (SD)	0.00 (0.67)	0.12 (0.60)			
LS mean change (SE):	0.00 (0.11)	0.12 (0.24)	-0.12 (-0.64 ; 0.40)	-0.17 (-0.95, 0.60)	-
p-value			0.6457		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:32:12

TABLE 2.1.9.3: Change from baseline (ANCOVA) in mNIS+7 heart rate subdomain - ITT (as randomized) Population

Table page 9 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by V30M Mutation group					
yes					
Baseline value					
n	85	16			
Mean (SD)	2.5 (1.1)	2.2 (1.1)			
Actual value at week 35					
n	83	12			
Mean (SD)	2.2 (1.2)	1.9 (1.0)			
Change from baseline at week 35					
n	83	12			
Mean (SD)	-0.27 (0.71)	-0.13 (0.33)			
LS mean change (SE):	-0.27 (0.08)	-0.13 (0.20)	-0.14 (-0.57 ; 0.29)	-0.20 (-0.81, 0.42)	0.9909
p-value			0.5241		
no					
Baseline value					
n	59	8			
Mean (SD)	1.4 (1.3)	1.6 (1.4)			
Actual value at week 35					
n	58	7			
Mean (SD)	1.2 (1.2)	1.5 (1.2)			
Change from baseline at week 35					
n	58	7			
Mean (SD)	-0.17 (0.74)	-0.03 (0.79)			
LS mean change (SE):	-0.17 (0.09)	-0.03 (0.27)	-0.14 (-0.70 ; 0.41)	-0.20 (-1.00, 0.60)	-
p-value			0.6127		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:32:12

TABLE 2.1.9.3: Change from baseline (ANCOVA) in mNIS+7 heart rate subdomain - ITT (as randomized) Population

Table page 10 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Disease Stage group					
Stage 1					
Baseline value					
n	115	18			
Mean (SD)	2.1 (1.4)	2.0 (1.3)			
Actual value at week 35					
n	113	14			
Mean (SD)	1.8 (1.4)	1.7 (1.1)			
Change from baseline at week 35					
n	113	14			
Mean (SD)	-0.22 (0.76)	-0.06 (0.60)			
LS mean change (SE):	-0.22 (0.07)	-0.06 (0.19)	-0.16 (-0.56 ; 0.23)	-0.23 (-0.79, 0.33)	0.8201
p-value			0.4155		
Stage 2					
Baseline value					
n	29	6			
Mean (SD)	2.0 (1.0)	1.9 (1.0)			
Actual value at week 35					
n	28	5			
Mean (SD)	1.7 (0.9)	1.9 (1.1)			
Change from baseline at week 35					
n	28	5			
Mean (SD)	-0.27 (0.55)	-0.20 (0.19)			
LS mean change (SE):	-0.27 (0.13)	-0.20 (0.31)	-0.07 (-0.75 ; 0.60)	-0.10 (-1.09, 0.89)	-
p-value			0.8318		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:32:12

TABLE 2.1.9.3: Change from baseline (ANCOVA) in mNIS+7 heart rate subdomain - ITT (as randomized) Population

Table page 11 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL					
yes					
Baseline value					
n	100	15			
Mean (SD)	2.2 (1.2)	2.1 (1.2)			
Actual value at week 35					
n	99	11			
Mean (SD)	1.9 (1.2)	1.6 (1.0)			
Change from baseline at week 35					
n	99	11			
Mean (SD)	-0.33 (0.72)	-0.25 (0.42)			
LS mean change (SE):	-0.33 (0.07)	-0.25 (0.21)	-0.08 (-0.51 ; 0.36)	-0.11 (-0.74, 0.52)	0.8917
p-value			0.7308		
no					
Baseline value					
n	44	9			
Mean (SD)	1.7 (1.4)	1.9 (1.3)			
Actual value at week 35					
n	42	8			
Mean (SD)	1.6 (1.5)	2.0 (1.1)			
Change from baseline at week 35					
n	42	8			
Mean (SD)	0.00 (0.67)	0.12 (0.60)			
LS mean change (SE):	0.00 (0.11)	0.12 (0.24)	-0.12 (-0.64 ; 0.40)	-0.17 (-0.95, 0.60)	-
p-value			0.6457		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:32:12

TABLE 2.1.9.3: Change from baseline (ANCOVA) in mNIS+7 heart rate subdomain - ITT (as randomized) Population

Table page 12 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis					
yes					
Baseline value					
n	39	7			
Mean (SD)	1.9 (0.8)	1.9 (1.3)			
Actual value at week 35					
n	38	7			
Mean (SD)	1.6 (0.8)	1.6 (1.2)			
Change from baseline at week 35					
n	38	7			
Mean (SD)	-0.29 (0.55)	-0.33 (0.50)			
LS mean change (SE):	-0.29 (0.11)	-0.33 (0.26)	0.04 (-0.53 ; 0.60)	0.05 (-0.78, 0.88)	0.4265
p-value			0.9005		
no					
Baseline value					
n	105	17			
Mean (SD)	2.1 (1.4)	2.0 (1.2)			
Actual value at week 35					
n	103	12			
Mean (SD)	1.9 (1.4)	1.9 (1.0)			
Change from baseline at week 35					
n	103	12			
Mean (SD)	-0.20 (0.77)	0.05 (0.51)			
LS mean change (SE):	-0.20 (0.07)	0.05 (0.20)	-0.25 (-0.67 ; 0.17)	-0.35 (-0.96, 0.25)	-
p-value			0.2440		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:32:12

TABLE 2.1.9.3: Change from baseline (ANCOVA) in mNIS+7 heart rate subdomain - ITT (as randomized) Population

Table page 13 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Cardiomyopathy					
yes					
Baseline value					
n	49	9			
Mean (SD)	2.0 (0.9)	1.9 (1.2)			
Actual value at week 35					
n	48	8			
Mean (SD)	1.7 (0.9)	1.6 (1.1)			
Change from baseline at week 35					
n	48	8			
Mean (SD)	-0.25 (0.62)	-0.29 (0.47)			
LS mean change (SE):	-0.25 (0.10)	-0.29 (0.25)	0.04 (-0.49 ; 0.57)	0.06 (-0.71, 0.83)	0.3715
p-value			0.8725		
no					
Baseline value					
n	95	15			
Mean (SD)	2.1 (1.5)	2.1 (1.3)			
Actual value at week 35					
n	93	11			
Mean (SD)	1.9 (1.5)	1.9 (1.0)			
Change from baseline at week 35					
n	93	11			
Mean (SD)	-0.22 (0.77)	0.05 (0.53)			
LS mean change (SE):	-0.22 (0.07)	0.05 (0.21)	-0.27 (-0.71 ; 0.17)	-0.38 (-1.02, 0.25)	-
p-value			0.2298		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:32:12

TABLE 2.2.1.1: Binary Outcome Analysis: NSC Total Score with Men - 17.1 Women - 16.2 points of improvement from baseline to week 35 - ITT (as randomized)
Population

Table page 1 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Overall								
ITT (as randomized) Population	144	1 (0.7%)	24	0 (0.0%)	0.517* (0.022, 12.343) p=0.6838	0.512* (0.020, 12.937) p=0.6846	0.6% (-41.6%, 42.7%) p=0.9791	--
Age group								
< 65 years	100	1 (1.0%)	16	0 (0.0%)	0.505* (0.021, 11.891) p=0.6716	0.497* (0.019, 12.737) p=0.6730	3.3% (-46.1%, 52.6%) p=0.8971	0.7204
>= 65 years	44	0 (0.0%)	8	0 (0.0%)	0.200* (0.004, 9.437) p=0.4131	0.191* (0.004, 10.304) p=0.4159	-0.0% (-75.3%, 75.3%) p=1.0000	
Sex group								
Male	100	1 (1.0%)	16	0 (0.0%)	0.505* (0.021, 11.891) p=0.6716	0.497* (0.019, 12.737) p=0.6730	3.3% (-46.1%, 52.6%) p=0.8971	0.7204
Female	44	0 (0.0%)	8	0 (0.0%)	0.200* (0.004, 9.437) p=0.4131	0.191* (0.004, 10.304) p=0.4159	-0.0% (-75.3%, 75.3%) p=1.0000	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:44:18

TABLE 2.2.1.1: Binary Outcome Analysis: NSC Total Score with Men - 17.1 Women - 16.2 points of improvement from baseline to week 35 - ITT (as randomized)
Population

Table page 2 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Race group								
white	112	1 (0.9%)	19	0 (0.0%)	0.531* (0.022, 12.579) p=0.6951	0.525* (0.021, 13.351) p=0.6961	3.1% (-42.2%, 48.5%) p=0.8920	0.5297
other	30	0 (0.0%)	4	0 (0.0%)	0.161* (0.004, 7.242) p=0.3472	0.148* (0.003, 8.409) p=0.3536	0.0% (-104.3%, 104.3%) p=1.0000	
Region group								
North-America	21	1 (4.8%)	5	0 (0.0%)	0.818* (0.038, 17.637) p=0.8981	0.805* (0.029, 22.625) p=0.8985	6.9% (-81.7%, 95.5%) p=0.8779	0.9849
Europe	54	0 (0.0%)	10	0 (0.0%)	0.200* (0.004, 9.551) p=0.4145	0.193* (0.004, 10.261) p=0.4168	-0.0% (-67.5%, 67.5%) p=1.0000	
Rest of World	69	0 (0.0%)	9	0 (0.0%)	0.143* (0.003, 6.805) p=0.3236	0.137* (0.003, 7.302) p=0.3268	0.0% (-69.5%, 69.5%) p=1.0000	
Weight group								
< 65 kg	52	0 (0.0%)	4	0 (0.0%)	0.094* (0.002, 4.264) p=0.2247	0.086* (0.002, 4.853) p=0.2329	0.0% (-101.7%, 101.7%) p=1.0000	0.4536
>= 65 kg	89	1 (1.1%)	19	0 (0.0%)	0.667* (0.028, 15.772) p=0.8017	0.661* (0.026, 16.844) p=0.8021	3.4% (-42.0%, 48.8%) p=0.8837	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:44:18

TABLE 2.2.1.1: Binary Outcome Analysis: NSC Total Score with Men - 17.1 Women - 16.2 points of improvement from baseline to week 35 - ITT (as randomized)
Population

Table page 3 of 5.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
NIS at baseline group									
< 50	87	1 (1.1%)	17	0 (0.0%)	0.614* (0.026, 14.467) p=0.7620	0.607* (0.024, 15.522) p=0.7627	3.4% (-44.5%, 51.4%) p=0.8889	0.6166	
>=50	57	0 (0.0%)	7	0 (0.0%)	0.138* (0.003, 6.479) p=0.3132	0.130* (0.002, 7.073) p=0.3174	-0.0% (-78.5%, 78.5%) p=1.0000		
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	0 (0.0%)	15	0 (0.0%)	0.158* (0.003, 7.704) p=0.3525	0.154* (0.003, 8.060) p=0.3544	-0.0% (-54.3%, 54.3%) p=1.0000	0.9185	
no	44	1 (2.3%)	9	0 (0.0%)	0.667* (0.029, 15.195) p=0.7994	0.655* (0.025, 17.354) p=0.8003	4.5% (-61.3%, 70.4%) p=0.8925		
V30M Mutation group									
yes	85	0 (0.0%)	16	0 (0.0%)	0.198* (0.004, 9.623) p=0.4135	0.193* (0.004, 10.075) p=0.4149	0.0% (-53.4%, 53.4%) p=1.0000	0.9322	
no	59	1 (1.7%)	8	0 (0.0%)	0.450* (0.020, 10.221) p=0.6163	0.436* (0.016, 11.590) p=0.6196	4.0% (-65.7%, 73.7%) p=0.9110		

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:44:18

TABLE 2.2.1.1: Binary Outcome Analysis: NSC Total Score with Men - 17.1 Women - 16.2 points of improvement from baseline to week 35 - ITT (as randomized)
Population

Table page 4 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Disease Stage group								
Stage 1	115	0 (0.0%)	18	0 (0.0%)	0.164* (0.003, 8.010) p=0.3620	0.160* (0.003, 8.323) p=0.3635	-0.0% (-49.7%, 49.7%) p=1.0000	0.9969
Stage 2	29	1 (3.4%)	6	0 (0.0%)	0.700* (0.032, 15.431) p=0.8212	0.684* (0.025, 18.776) p=0.8223	5.7% (-75.0%, 86.4%) p=0.8903	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL								
yes	100	0 (0.0%)	15	0 (0.0%)	0.158* (0.003, 7.704) p=0.3525	0.154* (0.003, 8.060) p=0.3544	-0.0% (-54.3%, 54.3%) p=1.0000	0.9185
no	44	1 (2.3%)	9	0 (0.0%)	0.667* (0.029, 15.195) p=0.7994	0.655* (0.025, 17.354) p=0.8003	4.5% (-61.3%, 70.4%) p=0.8925	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis								
yes	39	0 (0.0%)	7	0 (0.0%)	0.200* (0.004, 9.359) p=0.4121	0.190* (0.003, 10.335) p=0.4151	0.0% (-80.5%, 80.5%) p=1.0000	0.6784
no	105	1 (1.0%)	17	0 (0.0%)	0.509* (0.022, 12.024) p=0.6758	0.502* (0.020, 12.833) p=0.6771	3.2% (-44.7%, 51.1%) p=0.8956	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:44:18

TABLE 2.2.1.1: Binary Outcome Analysis: NSC Total Score with Men - 17.1 Women - 16.2 points of improvement from baseline to week 35 - ITT (as randomized)
Population

Table page 5 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Cardiomyopathy								
yes	49	0 (0.0%)	9	0 (0.0%)	0.200* (0.004, 9.500) p=0.4139	0.192* (0.004, 10.281) p=0.4164	0.0% (-71.1%, 71.1%) p=1.0000	0.7629
no	95	1 (1.1%)	15	0 (0.0%)	0.500* (0.021, 11.745) p=0.6669	0.492* (0.019, 12.632) p=0.6684	3.3% (-47.7%, 54.3%) p=0.8986	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:44:18

TABLE 2.2.1.2: Binary Outcome Analysis: NSC Total Score with Men - 17.1 Women - 16.2 points of deterioration from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population

Table page 1 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Overall								
ITT (as randomized) Population	144	3 (2.1%)	24	0 (0.0%)	1.207* (0.064, 22.662) p=0.9000	1.212* (0.061, 24.200) p=0.8999	3.1% (-37.0%, 43.1%) p=0.8805	--
Age group								
< 65 years	100	2 (2.0%)	16	0 (0.0%)	0.842* (0.042, 16.779) p=0.9101	0.838* (0.038, 18.239) p=0.9102	4.3% (-45.0%, 53.6%) p=0.8651	0.8423
>= 65 years	44	1 (2.3%)	8	0 (0.0%)	0.600* (0.027, 13.582) p=0.7483	0.586* (0.022, 15.640) p=0.7499	4.5% (-65.3%, 74.4%) p=0.8985	
Sex group								
Male	100	1 (1.0%)	16	0 (0.0%)	0.505* (0.021, 11.891) p=0.6716	0.497* (0.019, 12.737) p=0.6730	3.3% (-46.1%, 52.6%) p=0.8971	0.8842
Female	44	2 (4.5%)	8	0 (0.0%)	1.000* (0.052, 19.122) p=1.0000	1.000* (0.044, 22.746) p=1.0000	6.7% (-63.1%, 76.6%) p=0.8501	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:44:23

TABLE 2.2.1.2: Binary Outcome Analysis: NSC Total Score with Men - 17.1 Women - 16.2 points of deterioration from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population

Table page 2 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Race group								
white	112	1 (0.9%)	19	0 (0.0%)	0.531* (0.022, 12.579) p=0.6951	0.525* (0.021, 13.351) p=0.6961	3.1% (-42.2%, 48.5%) p=0.8920	0.9534
other	30	2 (6.7%)	4	0 (0.0%)	0.806* (0.045, 14.449) p=0.8838	0.789* (0.032, 19.271) p=0.8846	8.8% (-89.9%, 107.4%) p=0.8618	
Region group								
North-America	21	1 (4.8%)	5	0 (0.0%)	0.818* (0.038, 17.637) p=0.8981	0.805* (0.029, 22.625) p=0.8985	6.9% (-81.7%, 95.5%) p=0.8779	0.9728
Europe	54	0 (0.0%)	10	0 (0.0%)	0.200* (0.004, 9.551) p=0.4145	0.193* (0.004, 10.261) p=0.4168	0.0% (-67.5%, 67.5%) p=1.0000	
Rest of World	69	2 (2.9%)	9	0 (0.0%)	0.714* (0.037, 13.828) p=0.8239	0.704* (0.031, 15.800) p=0.8248	5.2% (-60.5%, 70.8%) p=0.8778	
Weight group								
< 65 kg	52	2 (3.8%)	4	0 (0.0%)	0.472* (0.026, 8.527) p=0.6109	0.446* (0.018, 10.776) p=0.6188	6.1% (-92.3%, 104.4%) p=0.9038	0.7230
>= 65 kg	89	1 (1.1%)	19	0 (0.0%)	0.667* (0.028, 15.772) p=0.8017	0.661* (0.026, 16.844) p=0.8021	3.4% (-42.0%, 48.8%) p=0.8837	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:44:23

TABLE 2.2.1.2: Binary Outcome Analysis: NSC Total Score with Men - 17.1 Women - 16.2 points of deterioration from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population

Table page 3 of 5.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
NIS at baseline group									
< 50	87	1 (1.1%)	17	0 (0.0%)	0.614* (0.026, 14.467) p=0.7620	0.607* (0.024, 15.522) p=0.7627	3.4% (-44.5%, 51.4%) p=0.8889	0.9256	
>=50	57	2 (3.5%)	7	0 (0.0%)	0.690* (0.036, 13.111) p=0.8047	0.676* (0.030, 15.465) p=0.8061	5.7% (-68.7%, 80.2%) p=0.8799		
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	2 (2.0%)	15	0 (0.0%)	0.792* (0.040, 15.754) p=0.8786	0.787* (0.036, 17.175) p=0.8787	4.3% (-46.6%, 55.2%) p=0.8693	0.9047	
no	44	1 (2.3%)	9	0 (0.0%)	0.667* (0.029, 15.195) p=0.7994	0.655* (0.025, 17.354) p=0.8003	4.5% (-61.3%, 70.4%) p=0.8925		
V30M Mutation group									
yes	85	0 (0.0%)	16	0 (0.0%)	0.198* (0.004, 9.623) p=0.4135	0.193* (0.004, 10.075) p=0.4149	0.0% (-53.4%, 53.4%) p=1.0000	0.7949	
no	59	3 (5.1%)	8	0 (0.0%)	1.050* (0.059, 18.689) p=0.9735	1.053* (0.050, 22.229) p=0.9735	7.3% (-62.5%, 77.0%) p=0.8385		

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:44:23

TABLE 2.2.1.2: Binary Outcome Analysis: NSC Total Score with Men - 17.1 Women - 16.2 points of deterioration from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population

Table page 4 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Disease Stage group								
Stage 1	115	2 (1.7%)	18	0 (0.0%)	0.819* (0.041, 16.406) p=0.8961	0.815* (0.038, 17.660) p=0.8962	4.0% (-42.5%, 50.5%) p=0.8656	0.8759
Stage 2	29	1 (3.4%)	6	0 (0.0%)	0.700* (0.032, 15.431) p=0.8212	0.684* (0.025, 18.776) p=0.8223	5.7% (-75.0%, 86.4%) p=0.8903	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL								
yes	100	2 (2.0%)	15	0 (0.0%)	0.792* (0.040, 15.754) p=0.8786	0.787* (0.036, 17.175) p=0.8787	4.3% (-46.6%, 55.2%) p=0.8693	0.9047
no	44	1 (2.3%)	9	0 (0.0%)	0.667* (0.029, 15.195) p=0.7994	0.655* (0.025, 17.354) p=0.8003	4.5% (-61.3%, 70.4%) p=0.8925	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis								
yes	39	2 (5.1%)	7	0 (0.0%)	1.000* (0.053, 18.915) p=1.0000	1.000* (0.043, 23.010) p=1.0000	7.3% (-67.4%, 82.0%) p=0.8482	0.9010
no	105	1 (1.0%)	17	0 (0.0%)	0.509* (0.022, 12.024) p=0.6758	0.502* (0.020, 12.833) p=0.6771	3.2% (-44.7%, 51.1%) p=0.8956	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:44:23

TABLE 2.2.1.2: Binary Outcome Analysis: NSC Total Score with Men - 17.1 Women - 16.2 points of deterioration from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population

Table page 5 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Cardiomyopathy								
yes	49	2 (4.1%)	9	0 (0.0%)	1.000* (0.052, 19.288) p=1.0000	1.000* (0.044, 22.539) p=1.0000	6.3% (-59.6%, 72.1%) p=0.8515	0.8665
no	95	1 (1.1%)	15	0 (0.0%)	0.500* (0.021, 11.745) p=0.6669	0.492* (0.019, 12.632) p=0.6684	3.3% (-47.7%, 54.3%) p=0.8986	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:44:23

TABLE 2.2.1.3: Change from baseline (ANCOVA) in NSC Total Score - ITT (as randomized) Population

Table page 1 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Overall					
Baseline value					
n	144	24			
Mean (SD)	23.1 (12.4)	20.6 (10.5)			
Actual value at week 35					
n	141	19			
Mean (SD)	22.8 (12.8)	20.0 (13.4)			
Change from baseline at week 35					
n	141	19			
Mean (SD)	0.10 (7.33)	1.26 (6.18)			
LS mean change (SE):	1.14 (0.76)	1.52 (1.65)	-0.38 (-3.83 ; 3.07)	-0.04 (-0.53, 0.44)	-
p-value			0.8265		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:44:25

TABLE 2.2.1.3: Change from baseline (ANCOVA) in NSC Total Score - ITT (as randomized) Population

Table page 2 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Age group					
< 65 years					
Baseline value					
n	100	16			
Mean (SD)	23.7 (12.1)	19.7 (10.7)			
Actual value at week 35					
n	98	12			
Mean (SD)	22.6 (12.3)	17.6 (11.8)			
Change from baseline at week 35					
n	98	12			
Mean (SD)	-0.62 (7.30)	1.63 (5.60)			
LS mean change (SE):	-0.62 (0.73)	1.63 (2.07)	-2.24 (-6.58 ; 2.10)	-0.31 (-0.92, 0.30)	0.3656
p-value			0.3089		
>= 65 years					
Baseline value					
n	44	8			
Mean (SD)	21.8 (13.1)	22.6 (10.3)			
Actual value at week 35					
n	43	7			
Mean (SD)	23.3 (13.9)	24.1 (15.8)			
Change from baseline at week 35					
n	43	7			
Mean (SD)	1.72 (7.23)	0.64 (7.49)			
LS mean change (SE):	1.72 (1.10)	0.64 (2.71)	1.08 (-4.70 ; 6.86)	0.15 (-0.67, 0.97)	-
p-value			0.7131		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:44:25

TABLE 2.2.1.3: Change from baseline (ANCOVA) in NSC Total Score - ITT (as randomized) Population

Table page 3 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Sex group					
Male					
Baseline value					
n	100	16			
Mean (SD)	24.5 (12.9)	24.6 (9.4)			
Actual value at week 35					
n	98	12			
Mean (SD)	24.1 (12.7)	25.5 (13.2)			
Change from baseline at week 35					
n	98	12			
Mean (SD)	0.14 (7.39)	2.08 (5.24)			
LS mean change (SE):	0.14 (0.73)	2.08 (2.09)	-1.94 (-6.32 ; 2.44)	-0.27 (-0.87, 0.34)	0.5756
p-value			0.3826		
Female					
Baseline value					
n	44	8			
Mean (SD)	20.1 (10.7)	12.7 (7.7)			
Actual value at week 35					
n	43	7			
Mean (SD)	19.9 (12.7)	10.6 (7.4)			
Change from baseline at week 35					
n	43	7			
Mean (SD)	-0.01 (7.28)	-0.14 (7.78)			
LS mean change (SE):	-0.01 (1.11)	-0.14 (2.74)	0.13 (-5.70 ; 5.97)	0.02 (-0.80, 0.84)	-
p-value			0.9646		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:44:25

TABLE 2.2.1.3: Change from baseline (ANCOVA) in NSC Total Score - ITT (as randomized) Population

Table page 4 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Race group					
white					
Baseline value					
n	112	19			
Mean (SD)	24.1 (12.4)	20.9 (10.0)			
Actual value at week 35					
n	109	15			
Mean (SD)	22.9 (12.3)	18.5 (11.5)			
Change from baseline at week 35					
n	109	15			
Mean (SD)	-0.65 (6.92)	0.27 (6.07)			
LS mean change (SE):	-0.65 (0.68)	0.27 (1.84)	-0.91 (-4.80 ; 2.97)	-0.13 (-0.67, 0.42)	0.7759
p-value			0.6429		
other					
Baseline value					
n	30	4			
Mean (SD)	20.1 (12.2)	20.5 (15.2)			
Actual value at week 35					
n	30	4			
Mean (SD)	23.0 (14.8)	25.5 (20.0)			
Change from baseline at week 35					
n	30	4			
Mean (SD)	2.87 (8.42)	5.00 (5.76)			
LS mean change (SE):	2.87 (1.30)	5.00 (3.57)	-2.13 (-9.64 ; 5.37)	-0.29 (-1.38, 0.80)	-
p-value			0.5753		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:44:25

TABLE 2.2.1.3: Change from baseline (ANCOVA) in NSC Total Score - ITT (as randomized) Population

Table page 5 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Region group					
North-America					
Baseline value					
n	21	5			
Mean (SD)	15.7 (13.5)	15.4 (7.5)			
Actual value at week 35					
n	21	5			
Mean (SD)	16.7 (15.4)	14.6 (12.0)			
Change from baseline at week 35					
n	21	5			
Mean (SD)	0.93 (9.17)	-0.80 (7.45)			
LS mean change (SE):	0.93 (1.59)	-0.80 (3.25)	1.73 (-5.42 ; 8.88)	0.23 (-0.80, 1.26)	0.6635
p-value			0.6338		
Europe					
Baseline value					
n	54	10			
Mean (SD)	22.4 (11.8)	21.0 (9.1)			
Actual value at week 35					
n	52	6			
Mean (SD)	21.2 (10.8)	17.8 (7.1)			
Change from baseline at week 35					
n	52	6			
Mean (SD)	-0.42 (5.98)	1.58 (6.18)			
LS mean change (SE):	-0.42 (1.01)	1.58 (2.97)	-2.01 (-8.20 ; 4.19)	-0.27 (-1.14, 0.59)	-
p-value			0.5234		
Rest of World					
Baseline value					
n	69	9			
Mean (SD)	26.0 (11.7)	23.1 (13.0)			
Actual value at week 35					
n	68	8			
Mean (SD)	25.9 (12.6)	25.0 (17.0)			
Change from baseline at week 35					
n	68	8			
Mean (SD)	0.24 (7.72)	2.31 (5.89)			
LS mean change (SE):	0.24 (0.88)	2.31 (2.57)	-2.08 (-7.45 ; 3.30)	-0.28 (-1.03, 0.46)	-
p-value			0.4462		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:44:26

TABLE 2.2.1.3: Change from baseline (ANCOVA) in NSC Total Score - ITT (as randomized) Population

Table page 6 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Weight group					
< 65 kg					
Baseline value					
n	52	4			
Mean (SD)	27.2 (12.4)	20.0 (10.6)			
Actual value at week 35					
n	51	3			
Mean (SD)	27.5 (13.4)	21.3 (6.4)			
Change from baseline at week 35					
n	51	3			
Mean (SD)	0.89 (7.96)	5.50 (7.47)			
LS mean change (SE):	0.89 (1.01)	5.50 (4.17)	-4.61 (-13.09 ; 3.88)	-0.63 (-1.83, 0.57)	0.4552
p-value			0.2849		
>= 65 kg					
Baseline value					
n	89	19			
Mean (SD)	21.1 (11.9)	21.3 (10.7)			
Actual value at week 35					
n	87	15			
Mean (SD)	20.3 (11.7)	20.4 (14.7)			
Change from baseline at week 35					
n	87	15			
Mean (SD)	-0.49 (6.95)	0.57 (6.03)			
LS mean change (SE):	-0.49 (0.77)	0.57 (1.87)	-1.06 (-5.05 ; 2.94)	-0.14 (-0.70, 0.41)	-
p-value			0.6023		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:44:26

TABLE 2.2.1.3: Change from baseline (ANCOVA) in NSC Total Score - ITT (as randomized) Population

Table page 7 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by NIS at baseline group					
< 50					
Baseline value					
n	87	17			
Mean (SD)	18.3 (10.6)	16.8 (9.1)			
Actual value at week 35					
n	86	13			
Mean (SD)	17.5 (11.3)	14.0 (9.5)			
Change from baseline at week 35					
n	86	13			
Mean (SD)	-0.66 (6.59)	0.31 (6.21)			
LS mean change (SE):	-0.66 (0.77)	0.31 (1.99)	-0.96 (-5.19 ; 3.26)	-0.13 (-0.72, 0.46)	0.7709
p-value			0.6524		
>=50					
Baseline value					
n	57	7			
Mean (SD)	30.5 (11.4)	30.0 (7.2)			
Actual value at week 35					
n	55	6			
Mean (SD)	31.1 (10.5)	33.0 (11.5)			
Change from baseline at week 35					
n	55	6			
Mean (SD)	1.27 (8.29)	3.33 (6.11)			
LS mean change (SE):	1.27 (0.97)	3.33 (2.93)	-2.06 (-8.16 ; 4.04)	-0.28 (-1.15, 0.58)	-
p-value			0.5057		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:44:26

TABLE 2.2.1.3: Change from baseline (ANCOVA) in NSC Total Score - ITT (as randomized) Population

Table page 8 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Previous treatment with Tetramer Stabilizer group					
yes					
Baseline value					
n	100	15			
Mean (SD)	23.5 (11.4)	20.8 (11.2)			
Actual value at week 35					
n	99	11			
Mean (SD)	22.9 (12.1)	22.3 (15.2)			
Change from baseline at week 35					
n	99	11			
Mean (SD)	-0.38 (7.50)	3.59 (5.94)			
LS mean change (SE):	-0.38 (0.72)	3.59 (2.16)	-3.97 (-8.46 ; 0.53)	-0.55 (-1.18, 0.08)	0.0483
p-value			0.0831		
no					
Baseline value					
n	44	9			
Mean (SD)	22.3 (14.6)	20.3 (9.7)			
Actual value at week 35					
n	42	8			
Mean (SD)	22.5 (14.6)	16.9 (10.5)			
Change from baseline at week 35					
n	42	8			
Mean (SD)	1.21 (6.87)	-1.94 (5.23)			
LS mean change (SE):	1.21 (1.10)	-1.94 (2.53)	3.15 (-2.30 ; 8.61)	0.43 (-0.35, 1.21)	-
p-value			0.2556		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:44:26

TABLE 2.2.1.3: Change from baseline (ANCOVA) in NSC Total Score - ITT (as randomized) Population

Table page 9 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by V30M Mutation group					
yes					
Baseline value					
n	85	16			
Mean (SD)	25.7 (11.2)	23.2 (9.7)			
Actual value at week 35					
n	83	12			
Mean (SD)	24.3 (10.9)	24.8 (12.7)			
Change from baseline at week 35					
n	83	12			
Mean (SD)	-1.08 (6.15)	2.83 (6.25)			
LS mean change (SE):	-1.08 (0.78)	2.83 (2.05)	-3.91 (-8.24 ; 0.42)	-0.55 (-1.17, 0.07)	0.0490
p-value			0.0762		
no					
Baseline value					
n	59	8			
Mean (SD)	19.5 (13.2)	15.5 (10.6)			
Actual value at week 35					
n	58	7			
Mean (SD)	20.6 (14.9)	11.7 (10.7)			
Change from baseline at week 35					
n	58	7			
Mean (SD)	1.78 (8.53)	-1.43 (5.43)			
LS mean change (SE):	1.78 (0.93)	-1.43 (2.68)	3.20 (-2.40 ; 8.81)	0.45 (-0.36, 1.25)	-
p-value			0.2608		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:44:26

TABLE 2.2.1.3: Change from baseline (ANCOVA) in NSC Total Score - ITT (as randomized) Population

Table page 10 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Disease Stage group					
Stage 1					
Baseline value					
n	115	18			
Mean (SD)	20.7 (11.3)	18.3 (9.8)			
Actual value at week 35					
n	113	14			
Mean (SD)	20.1 (11.8)	15.6 (11.0)			
Change from baseline at week 35					
n	113	14			
Mean (SD)	-0.19 (6.53)	0.93 (6.40)			
LS mean change (SE):	-0.19 (0.68)	0.93 (1.93)	-1.12 (-5.17 ; 2.93)	-0.15 (-0.71, 0.41)	0.9669
p-value			0.5859		
Stage 2					
Baseline value					
n	29	6			
Mean (SD)	32.8 (12.0)	27.7 (9.7)			
Actual value at week 35					
n	28	5			
Mean (SD)	33.6 (10.9)	32.2 (12.7)			
Change from baseline at week 35					
n	28	5			
Mean (SD)	1.25 (10.00)	2.20 (6.09)			
LS mean change (SE):	1.25 (1.37)	2.20 (3.23)	-0.95 (-7.89 ; 5.99)	-0.13 (-1.12, 0.86)	-
p-value			0.7871		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:44:26

TABLE 2.2.1.3: Change from baseline (ANCOVA) in NSC Total Score - ITT (as randomized) Population

Table page 11 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL					
yes					
Baseline value					
n	100	15			
Mean (SD)	23.5 (11.4)	20.8 (11.2)			
Actual value at week 35					
n	99	11			
Mean (SD)	22.9 (12.1)	22.3 (15.2)			
Change from baseline at week 35					
n	99	11			
Mean (SD)	-0.38 (7.50)	3.59 (5.94)			
LS mean change (SE):	-0.38 (0.72)	3.59 (2.16)	-3.97 (-8.46 ; 0.53)	-0.55 (-1.18, 0.08)	0.0483
p-value			0.0831		
no					
Baseline value					
n	44	9			
Mean (SD)	22.3 (14.6)	20.3 (9.7)			
Actual value at week 35					
n	42	8			
Mean (SD)	22.5 (14.6)	16.9 (10.5)			
Change from baseline at week 35					
n	42	8			
Mean (SD)	1.21 (6.87)	-1.94 (5.23)			
LS mean change (SE):	1.21 (1.10)	-1.94 (2.53)	3.15 (-2.30 ; 8.61)	0.43 (-0.35, 1.21)	-
p-value			0.2556		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:44:26

TABLE 2.2.1.3: Change from baseline (ANCOVA) in NSC Total Score - ITT (as randomized) Population

Table page 12 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis					
yes					
Baseline value					
n	39	7			
Mean (SD)	25.1 (14.0)	22.6 (12.5)			
Actual value at week 35					
n	38	7			
Mean (SD)	26.1 (14.7)	24.6 (17.0)			
Change from baseline at week 35					
n	38	7			
Mean (SD)	1.87 (8.93)	1.93 (5.75)			
LS mean change (SE):	1.87 (1.17)	1.93 (2.71)	-0.06 (-5.89 ; 5.77)	-0.01 (-0.84, 0.82)	0.7094
p-value			0.9838		
no					
Baseline value					
n	105	17			
Mean (SD)	22.4 (11.8)	19.8 (9.8)			
Actual value at week 35					
n	103	12			
Mean (SD)	21.6 (11.9)	17.3 (10.7)			
Change from baseline at week 35					
n	103	12			
Mean (SD)	-0.56 (6.58)	0.88 (6.63)			
LS mean change (SE):	-0.56 (0.71)	0.87 (2.07)	-1.43 (-5.76 ; 2.89)	-0.20 (-0.80, 0.41)	-
p-value			0.5139		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:44:26

TABLE 2.2.1.3: Change from baseline (ANCOVA) in NSC Total Score - ITT (as randomized) Population

Table page 13 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Cardiomyopathy					
yes					
Baseline value					
n	49	9			
Mean (SD)	24.5 (13.4)	23.5 (11.3)			
Actual value at week 35					
n	48	8			
Mean (SD)	26.1 (14.3)	24.1 (15.8)			
Change from baseline at week 35					
n	48	8			
Mean (SD)	2.27 (8.33)	1.69 (5.37)			
LS mean change (SE):	2.27 (1.03)	1.69 (2.51)	0.58 (-4.77 ; 5.94)	0.08 (-0.68, 0.85)	0.4690
p-value			0.8300		
no					
Baseline value					
n	95	15			
Mean (SD)	22.4 (11.9)	18.9 (9.9)			
Actual value at week 35					
n	93	11			
Mean (SD)	21.1 (11.7)	17.0 (11.1)			
Change from baseline at week 35					
n	93	11			
Mean (SD)	-1.03 (6.53)	0.95 (6.94)			
LS mean change (SE):	-1.03 (0.74)	0.95 (2.14)	-1.98 (-6.45 ; 2.49)	-0.28 (-0.91, 0.36)	-
p-value			0.3829		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:44:26

TABLE 2.2.2.1: Binary Outcome Analysis: NSC-Muscle Weakness achieving ≥ 8.55 improvement from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population
Table page 1 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Overall								
ITT (as randomized) Population	144	1 (0.7%)	24	0 (0.0%)	0.517* (0.022, 12.343) p=0.6838	0.512* (0.020, 12.937) p=0.6846	0.4% (-42.4%, 43.2%) p=0.9849	--
Age group								
< 65 years	100	1 (1.0%)	16	0 (0.0%)	0.505* (0.021, 11.891) p=0.6716	0.497* (0.019, 12.737) p=0.6730	3.3% (-46.1%, 52.6%) p=0.8971	0.7204
≥ 65 years	44	0 (0.0%)	8	0 (0.0%)	0.200* (0.004, 9.437) p=0.4131	0.191* (0.004, 10.304) p=0.4159	-0.0% (-75.3%, 75.3%) p=1.0000	
Sex group								
Male	100	1 (1.0%)	16	0 (0.0%)	0.505* (0.021, 11.891) p=0.6716	0.497* (0.019, 12.737) p=0.6730	3.3% (-46.1%, 52.6%) p=0.8971	0.7204
Female	44	0 (0.0%)	8	0 (0.0%)	0.200* (0.004, 9.437) p=0.4131	0.191* (0.004, 10.304) p=0.4159	-0.0% (-75.3%, 75.3%) p=1.0000	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:44:31

TABLE 2.2.2.1: Binary Outcome Analysis: NSC-Muscle Weakness achieving ≥ 8.55 improvement from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population
Table page 2 of 5.

EPLONTERSEN			INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Race group								
white	112	1 (0.9%)	19	0 (0.0%)	0.531* (0.022, 12.579) p=0.6951	0.525* (0.021, 13.351) p=0.6961	3.1% (-42.2%, 48.5%) p=0.8920	0.5297
other	30	0 (0.0%)	4	0 (0.0%)	0.161* (0.004, 7.242) p=0.3472	0.148* (0.003, 8.409) p=0.3536	0.0% (-104.3%, 104.3%) p=1.0000	
Region group								
North-America	21	1 (4.8%)	5	0 (0.0%)	0.818* (0.038, 17.637) p=0.8981	0.805* (0.029, 22.625) p=0.8985	6.9% (-81.7%, 95.5%) p=0.8779	0.9849
Europe	54	0 (0.0%)	10	0 (0.0%)	0.200* (0.004, 9.551) p=0.4145	0.193* (0.004, 10.261) p=0.4168	-0.0% (-67.5%, 67.5%) p=1.0000	
Rest of World	69	0 (0.0%)	9	0 (0.0%)	0.143* (0.003, 6.805) p=0.3236	0.137* (0.003, 7.302) p=0.3268	0.0% (-69.5%, 69.5%) p=1.0000	
Weight group								
< 65 kg	52	0 (0.0%)	4	0 (0.0%)	0.094* (0.002, 4.264) p=0.2247	0.086* (0.002, 4.853) p=0.2329	0.0% (-101.7%, 101.7%) p=1.0000	0.4536
>= 65 kg	89	1 (1.1%)	19	0 (0.0%)	0.667* (0.028, 15.772) p=0.8017	0.661* (0.026, 16.844) p=0.8021	3.4% (-42.0%, 48.8%) p=0.8837	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:44:31

TABLE 2.2.2.1: Binary Outcome Analysis: NSC-Muscle Weakness achieving ≥ 8.55 improvement from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population
Table page 3 of 5.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
NIS at baseline group									
< 50	87	1 (1.1%)	17	0 (0.0%)	0.614* (0.026, 14.467) p=0.7620	0.607* (0.024, 15.522) p=0.7627	3.4% (-44.5%, 51.4%) p=0.8889	0.6166	
>=50	57	0 (0.0%)	7	0 (0.0%)	0.138* (0.003, 6.479) p=0.3132	0.130* (0.002, 7.073) p=0.3174	-0.0% (-78.5%, 78.5%) p=1.0000		
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	0 (0.0%)	15	0 (0.0%)	0.158* (0.003, 7.704) p=0.3525	0.154* (0.003, 8.060) p=0.3544	-0.0% (-54.3%, 54.3%) p=1.0000	0.9185	
no	44	1 (2.3%)	9	0 (0.0%)	0.667* (0.029, 15.195) p=0.7994	0.655* (0.025, 17.354) p=0.8003	4.5% (-61.3%, 70.4%) p=0.8925		
V30M Mutation group									
yes	85	0 (0.0%)	16	0 (0.0%)	0.198* (0.004, 9.623) p=0.4135	0.193* (0.004, 10.075) p=0.4149	0.0% (-53.4%, 53.4%) p=1.0000	0.9322	
no	59	1 (1.7%)	8	0 (0.0%)	0.450* (0.020, 10.221) p=0.6163	0.436* (0.016, 11.590) p=0.6196	4.0% (-65.7%, 73.7%) p=0.9110		

Notes:
Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.
[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.
[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.
All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.
Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.
N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:44:31

TABLE 2.2.2.1: Binary Outcome Analysis: NSC-Muscle Weakness achieving ≥ 8.55 improvement from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population
Table page 4 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Disease Stage group								
Stage 1	115	0 (0.0%)	18	0 (0.0%)	0.164* (0.003, 8.010) p=0.3620	0.160* (0.003, 8.323) p=0.3635	-0.0% (-49.7%, 49.7%) p=1.0000	0.9969
Stage 2	29	1 (3.4%)	6	0 (0.0%)	0.700* (0.032, 15.431) p=0.8212	0.684* (0.025, 18.776) p=0.8223	5.7% (-75.0%, 86.4%) p=0.8903	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL								
yes	100	0 (0.0%)	15	0 (0.0%)	0.158* (0.003, 7.704) p=0.3525	0.154* (0.003, 8.060) p=0.3544	-0.0% (-54.3%, 54.3%) p=1.0000	0.9185
no	44	1 (2.3%)	9	0 (0.0%)	0.667* (0.029, 15.195) p=0.7994	0.655* (0.025, 17.354) p=0.8003	4.5% (-61.3%, 70.4%) p=0.8925	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis								
yes	39	0 (0.0%)	7	0 (0.0%)	0.200* (0.004, 9.359) p=0.4121	0.190* (0.003, 10.335) p=0.4151	0.0% (-80.5%, 80.5%) p=1.0000	0.6784
no	105	1 (1.0%)	17	0 (0.0%)	0.509* (0.022, 12.024) p=0.6758	0.502* (0.020, 12.833) p=0.6771	3.2% (-44.7%, 51.1%) p=0.8956	

Notes:
Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.
[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.
[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.
All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.
Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.
N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:44:31

TABLE 2.2.2.1: Binary Outcome Analysis: NSC-Muscle Weakness achieving ≥ 8.55 improvement from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population
Table page 5 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Cardiomyopathy								
yes	49	0 (0.0%)	9	0 (0.0%)	0.200* (0.004, 9.500) p=0.4139	0.192* (0.004, 10.281) p=0.4164	0.0% (-71.1%, 71.1%) p=1.0000	0.7629
no	95	1 (1.1%)	15	0 (0.0%)	0.500* (0.021, 11.745) p=0.6669	0.492* (0.019, 12.632) p=0.6684	3.3% (-47.7%, 54.3%) p=0.8986	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:44:31

TABLE 2.2.2.2: Binary Outcome Analysis: NSC-Muscle Weakness with ≥ 8.55 deterioration from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population
Table page 1 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Overall								
ITT (as randomized) Population	144	2 (1.4%)	24	0 (0.0%)	0.862* (0.043, 17.429) p=0.9229	0.860* (0.040, 18.453) p=0.9230	1.3% (-40.6%, 43.2%) p=0.9507	--
Age group								
< 65 years	100	1 (1.0%)	16	0 (0.0%)	0.505* (0.021, 11.891) p=0.6716	0.497* (0.019, 12.737) p=0.6730	3.3% (-46.1%, 52.6%) p=0.8971	0.9292
≥ 65 years	44	1 (2.3%)	8	0 (0.0%)	0.600* (0.027, 13.582) p=0.7483	0.586* (0.022, 15.640) p=0.7499	4.5% (-65.3%, 74.4%) p=0.8985	
Sex group								
Male	100	1 (1.0%)	16	0 (0.0%)	0.505* (0.021, 11.891) p=0.6716	0.497* (0.019, 12.737) p=0.6730	3.3% (-46.1%, 52.6%) p=0.8971	0.9292
Female	44	1 (2.3%)	8	0 (0.0%)	0.600* (0.027, 13.582) p=0.7483	0.586* (0.022, 15.640) p=0.7499	4.5% (-65.3%, 74.4%) p=0.8985	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:44:36

TABLE 2.2.2.2: Binary Outcome Analysis: NSC-Muscle Weakness with ≥ 8.55 deterioration from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population
Table page 2 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Race group								
white	112	1 (0.9%)	19	0 (0.0%)	0.531* (0.022, 12.579) p=0.6951	0.525* (0.021, 13.351) p=0.6961	3.1% (-42.2%, 48.5%) p=0.8920	0.7578
other	30	1 (3.3%)	4	0 (0.0%)	0.484* (0.023, 10.300) p=0.6417	0.458* (0.016, 13.054) p=0.6474	5.6% (-93.0%, 104.1%) p=0.9118	
Region group								
North-America	21	1 (4.8%)	5	0 (0.0%)	0.818* (0.038, 17.637) p=0.8981	0.805* (0.029, 22.625) p=0.8985	6.9% (-81.7%, 95.5%) p=0.8779	0.9900
Europe	54	0 (0.0%)	10	0 (0.0%)	0.200* (0.004, 9.551) p=0.4145	0.193* (0.004, 10.261) p=0.4168	-0.0% (-67.5%, 67.5%) p=1.0000	
Rest of World	69	1 (1.4%)	9	0 (0.0%)	0.429* (0.019, 9.816) p=0.5959	0.416* (0.016, 10.966) p=0.5994	3.7% (-62.0%, 69.4%) p=0.9115	
Weight group								
< 65 kg	52	2 (3.8%)	4	0 (0.0%)	0.472* (0.026, 8.527) p=0.6109	0.446* (0.018, 10.776) p=0.6188	6.1% (-92.3%, 104.4%) p=0.9038	0.7915
≥ 65 kg	89	0 (0.0%)	19	0 (0.0%)	0.222* (0.005, 10.868) p=0.4485	0.218* (0.004, 11.320) p=0.4496	-0.0% (-49.5%, 49.5%) p=1.0000	

Notes:
Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.
[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.
[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.
All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.
Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.
N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:44:36

TABLE 2.2.2.2: Binary Outcome Analysis: NSC-Muscle Weakness with ≥ 8.55 deterioration from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population
Table page 3 of 5.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
NIS at baseline group									
< 50	87	1 (1.1%)	17	0 (0.0%)	0.614* (0.026, 14.467) p=0.7620	0.607* (0.024, 15.522) p=0.7627	3.4% (-44.5%, 51.4%) p=0.8889	0.7740	
>=50	57	1 (1.8%)	7	0 (0.0%)	0.414* (0.018, 9.316) p=0.5786	0.398* (0.015, 10.690) p=0.5833	4.0% (-70.4%, 78.5%) p=0.9155		
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	1 (1.0%)	15	0 (0.0%)	0.475* (0.020, 11.167) p=0.6442	0.467* (0.018, 11.993) p=0.6458	3.3% (-47.7%, 54.2%) p=0.9003	0.9947	
no	44	1 (2.3%)	9	0 (0.0%)	0.667* (0.029, 15.195) p=0.7994	0.655* (0.025, 17.354) p=0.8003	4.5% (-61.3%, 70.4%) p=0.8925		
V30M Mutation group									
yes	85	0 (0.0%)	16	0 (0.0%)	0.198* (0.004, 9.623) p=0.4135	0.193* (0.004, 10.075) p=0.4149	0.0% (-53.4%, 53.4%) p=1.0000	0.9232	
no	59	2 (3.4%)	8	0 (0.0%)	0.750* (0.039, 14.393) p=0.8486	0.739* (0.033, 16.749) p=0.8492	5.6% (-64.1%, 75.3%) p=0.8743		

Notes:
Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.
[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.
[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.
All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.
Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.
N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:44:36

TABLE 2.2.2.2: Binary Outcome Analysis: NSC-Muscle Weakness with ≥ 8.55 deterioration from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population
Table page 4 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Disease Stage group								
Stage 1	115	1 (0.9%)	18	0 (0.0%)	0.491* (0.021, 11.624) p=0.6598	0.485* (0.019, 12.353) p=0.6611	3.1% (-43.4%, 49.7%) p=0.8956	0.9375
Stage 2	29	1 (3.4%)	6	0 (0.0%)	0.700* (0.032, 15.431) p=0.8212	0.684* (0.025, 18.776) p=0.8223	5.7% (-75.0%, 86.4%) p=0.8903	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL								
yes	100	1 (1.0%)	15	0 (0.0%)	0.475* (0.020, 11.167) p=0.6442	0.467* (0.018, 11.993) p=0.6458	3.3% (-47.7%, 54.2%) p=0.9003	0.9947
no	44	1 (2.3%)	9	0 (0.0%)	0.667* (0.029, 15.195) p=0.7994	0.655* (0.025, 17.354) p=0.8003	4.5% (-61.3%, 70.4%) p=0.8925	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis								
yes	39	2 (5.1%)	7	0 (0.0%)	1.000* (0.053, 18.915) p=1.0000	1.000* (0.043, 23.010) p=1.0000	7.3% (-67.4%, 82.0%) p=0.8482	0.8371
no	105	0 (0.0%)	17	0 (0.0%)	0.170* (0.003, 8.289) p=0.3714	0.166* (0.003, 8.636) p=0.3730	-0.0% (-51.2%, 51.2%) p=1.0000	

Notes:
Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.
[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.
[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.
All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.
Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.
N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:44:36

TABLE 2.2.2.2: Binary Outcome Analysis: NSC-Muscle Weakness with ≥ 8.55 deterioration from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population
Table page 5 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Cardiomyopathy								
yes	49	2 (4.1%)	9	0 (0.0%)	1.000* (0.052, 19.288) p=1.0000	1.000* (0.044, 22.539) p=1.0000	6.3% (-59.6%, 72.1%) p=0.8515	0.7843
no	95	0 (0.0%)	15	0 (0.0%)	0.167* (0.003, 8.103) p=0.3659	0.162* (0.003, 8.484) p=0.3677	-0.0% (-54.5%, 54.5%) p=1.0000	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:44:36

TABLE 2.2.2.3: Change from baseline (ANCOVA) in NSC-Muscle Weakness - ITT (as randomized) Population

Table page 1 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Overall					
Baseline value					
n	144	24			
Mean (SD)	6.7 (6.2)	5.4 (4.4)			
Actual value at week 35					
n	141	19			
Mean (SD)	7.1 (6.8)	5.1 (5.0)			
Change from baseline at week 35					
n	141	19			
Mean (SD)	0.55 (3.39)	0.39 (2.51)			
LS mean change (SE):	0.66 (0.38)	0.42 (0.78)	0.24 (-1.39 ; 1.87)	0.05 (-0.43, 0.54)	-
p-value			0.7703		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:44:38

TABLE 2.2.2.3: Change from baseline (ANCOVA) in NSC-Muscle Weakness - ITT (as randomized) Population

Table page 2 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Age group					
< 65 years					
Baseline value					
n	100	16			
Mean (SD)	5.9 (5.5)	4.3 (4.3)			
Actual value at week 35					
n	98	12			
Mean (SD)	6.1 (6.1)	3.4 (3.7)			
Change from baseline at week 35					
n	98	12			
Mean (SD)	0.46 (3.31)	0.42 (1.90)			
LS mean change (SE):	0.46 (0.34)	0.42 (0.96)	0.04 (-1.96 ; 2.05)	0.01 (-0.59, 0.62)	0.8335
p-value			0.9666		
>= 65 years					
Baseline value					
n	44	8			
Mean (SD)	8.7 (7.2)	7.4 (3.9)			
Actual value at week 35					
n	43	7			
Mean (SD)	9.3 (7.7)	8.0 (6.0)			
Change from baseline at week 35					
n	43	7			
Mean (SD)	0.76 (3.59)	0.36 (3.50)			
LS mean change (SE):	0.76 (0.51)	0.36 (1.25)	0.40 (-2.27 ; 3.07)	0.12 (-0.70, 0.94)	-
p-value			0.7686		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:44:38

TABLE 2.2.2.3: Change from baseline (ANCOVA) in NSC-Muscle Weakness - ITT (as randomized) Population

Table page 3 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Sex group					
Male					
Baseline value					
n	100	16			
Mean (SD)	6.8 (6.4)	6.8 (4.3)			
Actual value at week 35					
n	98	12			
Mean (SD)	7.0 (6.9)	6.8 (5.5)			
Change from baseline at week 35					
n	98	12			
Mean (SD)	0.47 (3.14)	0.79 (2.12)			
LS mean change (SE):	0.47 (0.33)	0.79 (0.96)	-0.32 (-2.32 ; 1.69)	-0.10 (-0.70, 0.51)	0.4344
p-value			0.7548		
Female					
Baseline value					
n	44	8			
Mean (SD)	6.6 (5.5)	2.6 (3.2)			
Actual value at week 35					
n	43	7			
Mean (SD)	7.2 (6.5)	2.1 (2.1)			
Change from baseline at week 35					
n	43	7			
Mean (SD)	0.72 (3.94)	-0.29 (3.13)			
LS mean change (SE):	0.72 (0.51)	-0.29 (1.25)	1.01 (-1.66 ; 3.68)	0.30 (-0.52, 1.12)	-
p-value			0.4574		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:44:39

TABLE 2.2.2.3: Change from baseline (ANCOVA) in NSC-Muscle Weakness - ITT (as randomized) Population

Table page 4 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Race group					
white					
Baseline value					
n	112	19			
Mean (SD)	6.5 (5.8)	5.3 (4.6)			
Actual value at week 35					
n	109	15			
Mean (SD)	6.6 (6.0)	4.3 (4.4)			
Change from baseline at week 35					
n	109	15			
Mean (SD)	0.44 (3.09)	-0.13 (2.22)			
LS mean change (SE):	0.44 (0.32)	-0.13 (0.86)	0.57 (-1.23 ; 2.37)	0.17 (-0.38, 0.72)	0.3295
p-value			0.5341		
other					
Baseline value					
n	30	4			
Mean (SD)	8.1 (7.3)	5.6 (4.3)			
Actual value at week 35					
n	30	4			
Mean (SD)	9.1 (9.0)	8.0 (7.0)			
Change from baseline at week 35					
n	30	4			
Mean (SD)	1.00 (4.43)	2.38 (2.87)			
LS mean change (SE):	1.00 (0.61)	2.37 (1.66)	-1.37 (-4.86 ; 2.11)	-0.40 (-1.49, 0.68)	-
p-value			0.4372		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:44:39

TABLE 2.2.2.3: Change from baseline (ANCOVA) in NSC-Muscle Weakness - ITT (as randomized) Population

Table page 5 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Region group					
North-America					
Baseline value					
n	21	5			
Mean (SD)	5.2 (6.4)	4.7 (2.9)			
Actual value at week 35					
n	21	5			
Mean (SD)	5.6 (7.3)	4.2 (2.5)			
Change from baseline at week 35					
n	21	5			
Mean (SD)	0.40 (4.97)	-0.50 (2.69)			
LS mean change (SE):	0.40 (0.73)	-0.50 (1.49)	0.90 (-2.37 ; 4.18)	0.26 (-0.77, 1.29)	0.8511
p-value			0.5858		
Europe					
Baseline value					
n	54	10			
Mean (SD)	5.6 (6.0)	5.1 (4.8)			
Actual value at week 35					
n	52	6			
Mean (SD)	5.5 (6.1)	3.2 (3.1)			
Change from baseline at week 35					
n	52	6			
Mean (SD)	0.28 (2.34)	0.58 (2.15)			
LS mean change (SE):	0.28 (0.46)	0.58 (1.36)	-0.30 (-3.14 ; 2.53)	-0.09 (-0.95, 0.77)	-
p-value			0.8323		
Rest of World					
Baseline value					
n	69	9			
Mean (SD)	8.1 (6.0)	6.1 (4.9)			
Actual value at week 35					
n	68	8			
Mean (SD)	8.8 (6.8)	7.1 (6.8)			
Change from baseline at week 35					
n	68	8			
Mean (SD)	0.80 (3.51)	0.81 (2.81)			
LS mean change (SE):	0.80 (0.40)	0.81 (1.18)	-0.01 (-2.47 ; 2.45)	-0.00 (-0.75, 0.74)	-
p-value			0.9929		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:44:39

TABLE 2.2.2.3: Change from baseline (ANCOVA) in NSC-Muscle Weakness - ITT (as randomized) Population

Table page 6 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Weight group					
< 65 kg					
Baseline value					
n	52	4			
Mean (SD)	7.8 (6.4)	1.8 (1.8)			
Actual value at week 35					
n	51	3			
Mean (SD)	8.7 (8.0)	3.0 (2.0)			
Change from baseline at week 35					
n	51	3			
Mean (SD)	1.10 (4.19)	1.83 (2.36)			
LS mean change (SE):	1.10 (0.46)	1.83 (1.91)	-0.74 (-4.62 ; 3.15)	-0.22 (-1.41, 0.97)	0.7221
p-value			0.7090		
>= 65 kg					
Baseline value					
n	89	19			
Mean (SD)	6.2 (6.0)	6.4 (4.3)			
Actual value at week 35					
n	87	15			
Mean (SD)	6.2 (5.9)	5.9 (5.4)			
Change from baseline at week 35					
n	87	15			
Mean (SD)	0.17 (2.82)	0.13 (2.60)			
LS mean change (SE):	0.17 (0.35)	0.13 (0.85)	0.04 (-1.79 ; 1.87)	0.01 (-0.54, 0.57)	-
p-value			0.9664		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:44:39

TABLE 2.2.2.3: Change from baseline (ANCOVA) in NSC-Muscle Weakness - ITT (as randomized) Population

Table page 7 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by NIS at baseline group					
< 50					
Baseline value					
n	87	17			
Mean (SD)	3.5 (4.0)	3.7 (3.5)			
Actual value at week 35					
n	86	13			
Mean (SD)	3.8 (4.6)	2.6 (2.4)			
Change from baseline at week 35					
n	86	13			
Mean (SD)	0.34 (2.85)	-0.19 (2.37)			
LS mean change (SE):	0.34 (0.36)	-0.19 (0.91)	0.54 (-1.40 ; 2.47)	0.16 (-0.43, 0.75)	0.4421
p-value			0.5863		
>=50					
Baseline value					
n	57	7			
Mean (SD)	11.6 (5.6)	9.4 (3.7)			
Actual value at week 35					
n	55	6			
Mean (SD)	12.3 (6.4)	10.5 (5.2)			
Change from baseline at week 35					
n	55	6			
Mean (SD)	0.87 (4.10)	1.67 (2.52)			
LS mean change (SE):	0.87 (0.44)	1.67 (1.35)	-0.79 (-3.60 ; 2.01)	-0.24 (-1.10, 0.62)	-
p-value			0.5765		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:44:39

TABLE 2.2.2.3: Change from baseline (ANCOVA) in NSC-Muscle Weakness - ITT (as randomized) Population

Table page 8 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Previous treatment with Tetramer Stabilizer group					
yes					
Baseline value					
n	100	15			
Mean (SD)	6.5 (6.0)	4.9 (4.9)			
Actual value at week 35					
n	99	11			
Mean (SD)	6.8 (6.7)	5.6 (6.2)			
Change from baseline at week 35					
n	99	11			
Mean (SD)	0.44 (3.09)	1.36 (2.18)			
LS mean change (SE):	0.44 (0.33)	1.36 (0.99)	-0.92 (-2.99 ; 1.15)	-0.28 (-0.91, 0.35)	0.1090
p-value			0.3814		
no					
Baseline value					
n	44	9			
Mean (SD)	7.4 (6.5)	6.2 (3.5)			
Actual value at week 35					
n	42	8			
Mean (SD)	7.8 (7.0)	4.4 (3.1)			
Change from baseline at week 35					
n	42	8			
Mean (SD)	0.80 (4.04)	-0.94 (2.43)			
LS mean change (SE):	0.80 (0.51)	-0.94 (1.16)	1.74 (-0.78 ; 4.25)	0.52 (-0.26, 1.30)	-
p-value			0.1741		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:44:39

TABLE 2.2.2.3: Change from baseline (ANCOVA) in NSC-Muscle Weakness - ITT (as randomized) Population

Table page 9 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by V30M Mutation group					
yes					
Baseline value					
n	85	16			
Mean (SD)	6.4 (5.6)	5.7 (4.4)			
Actual value at week 35					
n	83	12			
Mean (SD)	6.4 (5.5)	6.1 (5.7)			
Change from baseline at week 35					
n	83	12			
Mean (SD)	0.19 (2.13)	0.75 (2.67)			
LS mean change (SE):	0.19 (0.36)	0.75 (0.95)	-0.56 (-2.57 ; 1.45)	-0.17 (-0.78, 0.45)	0.2728
p-value			0.5845		
no					
Baseline value					
n	59	8			
Mean (SD)	7.2 (6.9)	4.8 (4.6)			
Actual value at week 35					
n	58	7			
Mean (SD)	8.1 (8.2)	3.4 (3.3)			
Change from baseline at week 35					
n	58	7			
Mean (SD)	1.06 (4.61)	-0.21 (2.27)			
LS mean change (SE):	1.06 (0.43)	-0.21 (1.24)	1.27 (-1.33 ; 3.88)	0.38 (-0.42, 1.19)	-
p-value			0.3348		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:44:40

TABLE 2.2.2.3: Change from baseline (ANCOVA) in NSC-Muscle Weakness - ITT (as randomized) Population

Table page 10 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Disease Stage group					
Stage 1					
Baseline value					
n	115	18			
Mean (SD)	4.8 (4.4)	4.4 (4.2)			
Actual value at week 35					
n	113	14			
Mean (SD)	5.2 (5.3)	3.2 (3.2)			
Change from baseline at week 35					
n	113	14			
Mean (SD)	0.60 (2.86)	-0.07 (2.32)			
LS mean change (SE):	0.60 (0.31)	-0.07 (0.88)	0.67 (-1.18 ; 2.53)	0.20 (-0.36, 0.76)	0.2759
p-value			0.4738		
Stage 2					
Baseline value					
n	29	6			
Mean (SD)	14.3 (6.4)	8.3 (3.8)			
Actual value at week 35					
n	28	5			
Mean (SD)	14.5 (7.1)	10.4 (5.8)			
Change from baseline at week 35					
n	28	5			
Mean (SD)	0.34 (5.05)	1.70 (2.82)			
LS mean change (SE):	0.34 (0.63)	1.70 (1.48)	-1.36 (-4.53 ; 1.81)	-0.40 (-1.40, 0.59)	-
p-value			0.3983		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:44:40

TABLE 2.2.2.3: Change from baseline (ANCOVA) in NSC-Muscle Weakness - ITT (as randomized) Population

Table page 11 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL					
yes					
Baseline value					
n	100	15			
Mean (SD)	6.5 (6.0)	4.9 (4.9)			
Actual value at week 35					
n	99	11			
Mean (SD)	6.8 (6.7)	5.6 (6.2)			
Change from baseline at week 35					
n	99	11			
Mean (SD)	0.44 (3.09)	1.36 (2.18)			
LS mean change (SE):	0.44 (0.33)	1.36 (0.99)	-0.92 (-2.99 ; 1.15)	-0.28 (-0.91, 0.35)	0.1090
p-value			0.3814		
no					
Baseline value					
n	44	9			
Mean (SD)	7.4 (6.5)	6.2 (3.5)			
Actual value at week 35					
n	42	8			
Mean (SD)	7.8 (7.0)	4.4 (3.1)			
Change from baseline at week 35					
n	42	8			
Mean (SD)	0.80 (4.04)	-0.94 (2.43)			
LS mean change (SE):	0.80 (0.51)	-0.94 (1.16)	1.74 (-0.78 ; 4.25)	0.52 (-0.26, 1.30)	-
p-value			0.1741		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:44:40

TABLE 2.2.2.3: Change from baseline (ANCOVA) in NSC-Muscle Weakness - ITT (as randomized) Population

Table page 12 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis					
yes					
Baseline value					
n	39	7			
Mean (SD)	9.4 (7.0)	6.3 (5.1)			
Actual value at week 35					
n	38	7			
Mean (SD)	10.3 (8.4)	7.4 (6.9)			
Change from baseline at week 35					
n	38	7			
Mean (SD)	1.20 (5.07)	1.14 (2.69)			
LS mean change (SE):	1.20 (0.53)	1.14 (1.25)	0.05 (-2.62 ; 2.73)	0.02 (-0.81, 0.85)	0.8601
p-value			0.9680		
no					
Baseline value					
n	105	17			
Mean (SD)	5.8 (5.5)	5.0 (4.2)			
Actual value at week 35					
n	103	12			
Mean (SD)	5.9 (5.6)	3.8 (3.3)			
Change from baseline at week 35					
n	103	12			
Mean (SD)	0.31 (2.50)	-0.04 (2.41)			
LS mean change (SE):	0.31 (0.32)	-0.04 (0.95)	0.35 (-1.63 ; 2.34)	0.11 (-0.50, 0.71)	-
p-value			0.7264		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:44:40

TABLE 2.2.2.3: Change from baseline (ANCOVA) in NSC-Muscle Weakness - ITT (as randomized) Population

Table page 13 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Cardiomyopathy					
yes					
Baseline value					
n	49	9			
Mean (SD)	9.2 (6.7)	7.1 (5.0)			
Actual value at week 35					
n	48	8			
Mean (SD)	10.2 (8.0)	7.5 (6.3)			
Change from baseline at week 35					
n	48	8			
Mean (SD)	1.19 (4.58)	1.13 (2.49)			
LS mean change (SE):	1.19 (0.47)	1.12 (1.16)	0.06 (-2.42 ; 2.54)	0.02 (-0.75, 0.78)	0.8574
p-value			0.9603		
no					
Baseline value					
n	95	15			
Mean (SD)	5.5 (5.5)	4.3 (3.8)			
Actual value at week 35					
n	93	11			
Mean (SD)	5.5 (5.4)	3.4 (3.1)			
Change from baseline at week 35					
n	93	11			
Mean (SD)	0.22 (2.53)	-0.14 (2.50)			
LS mean change (SE):	0.22 (0.34)	-0.14 (0.99)	0.36 (-1.71 ; 2.43)	0.11 (-0.52, 0.74)	-
p-value			0.7339		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:44:40

TABLE 2.2.3.1: Binary Outcome Analysis: NSC Sensory (hypo/loss of sensation) achieving ≥ 1.35 improvement from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population

Table page 1 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Overall								
ITT (as randomized) Population	144	19 (13.2%)	24	2 (8.3%)	1.529 (0.382, 6.125) p=0.5488	1.646 (0.354, 7.659) p=0.5251	3.4% (-8.3%, 15.2%) p=0.5649	--
Age group								
< 65 years	100	10 (10.0%)	16	1 (6.3%)	1.600 (0.219, 11.667) p=0.6429	1.667 (0.199, 13.984) p=0.6379	3.8% (-9.5%, 17.0%) p=0.5788	0.7598
≥ 65 years	44	9 (20.5%)	8	1 (12.5%)	1.636 (0.239, 11.203) p=0.6158	1.800 (0.196, 16.567) p=0.6037	8.0% (-17.9%, 33.8%) p=0.5461	
Sex group								
Male	100	16 (16.0%)	16	2 (12.5%)	1.280 (0.325, 5.047) p=0.7243	1.333 (0.276, 6.442) p=0.7204	3.5% (-14.2%, 21.2%) p=0.6988	0.9023
Female	44	3 (6.8%)	8	0 (0.0%)	1.400* (0.079, 24.827) p=0.8186	1.434* (0.068, 30.386) p=0.8171	6.8% (-62.9%, 76.5%) p=0.8479	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:44:44

TABLE 2.2.3.1: Binary Outcome Analysis: NSC Sensory (hypo/loss of sensation) achieving ≥ 1.35 improvement from baseline to week 35 - ITT (as randomized)
Population

Table page 2 of 5.

EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction	
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)		RD (95% CI)
Race group								
white	112	18 (16.1%)	19	1 (5.3%)	3.054 (0.433, 21.550) p=0.2629	3.447 (0.432, 27.476) p=0.2427	10.8% (-1.3%, 22.9%) p=0.0807	0.0505
other	30	1 (3.3%)	4	1 (25.0%)	0.133 (0.010, 1.739) p=0.1241	0.103 (0.005, 2.111) p=0.1404	-21.7% (-64.6%, 21.3%) p=0.3224	
Region group								
North-America	21	5 (23.8%)	5	1 (20.0%)	1.190 (0.176, 8.061) p=0.8582	1.250 (0.112, 13.924) p=0.8560	3.8% (3.8%, 3.8%) p=.	0.3479
Europe	54	10 (18.5%)	10	0 (0.0%)	4.200* (0.265, 66.505) p=0.3085	4.955* (0.268, 91.473) p=0.2820	18.5% (18.5%, 18.5%) p=.	
Rest of World	69	4 (5.8%)	9	1 (11.1%)	0.522 (0.065, 4.169) p=0.5395	0.492 (0.049, 4.965) p=0.5478	-5.3% (-5.3%, -5.3%) p=.	
Weight group								
< 65 kg	52	2 (3.8%)	4	0 (0.0%)	0.472* (0.026, 8.527) p=0.6109	0.446* (0.018, 10.776) p=0.6188	3.8% (3.8%, 3.8%) p=.	0.3054
>= 65 kg	89	17 (19.1%)	19	2 (10.5%)	1.815 (0.457, 7.205) p=0.3970	2.007 (0.423, 9.527) p=0.3807	8.6% (8.6%, 8.6%) p=.	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:44:44

TABLE 2.2.3.1: Binary Outcome Analysis: NSC Sensory (hypo/loss of sensation) achieving ≥ 1.35 improvement from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population

Table page 3 of 5.

EPLONTERSEN			INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
NIS at baseline group								
< 50	87	14 (16.1%)	17	1 (5.9%)	2.736 (0.385, 19.442) p=0.3145	3.068 (0.376, 25.049) p=0.2953	10.2% (-3.4%, 23.8%) p=0.1409	0.2426
>=50	57	5 (8.8%)	7	1 (14.3%)	0.614 (0.083, 4.530) p=0.6324	0.577 (0.057, 5.797) p=0.6403	-5.5% (-32.5%, 21.4%) p=0.6883	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group								
yes	100	12 (12.0%)	15	2 (13.3%)	0.900 (0.223, 3.632) p=0.8823	0.886 (0.178, 4.418) p=0.8830	-1.3% (-19.7%, 17.0%) p=0.8867	0.3344
no	44	7 (15.9%)	9	0 (0.0%)	3.333* (0.207, 53.703) p=0.3959	3.800* (0.199, 72.595) p=0.3751	15.9% (-50.3%, 82.1%) p=0.6377	
V30M Mutation group								
yes	85	11 (12.9%)	16	1 (6.3%)	2.071 (0.287, 14.940) p=0.4704	2.230 (0.267, 18.595) p=0.4587	6.7% (-7.2%, 20.5%) p=0.3434	0.6876
no	59	8 (13.6%)	8	1 (12.5%)	1.085 (0.155, 7.573) p=0.9346	1.098 (0.119, 10.150) p=0.9343	1.1% (-23.5%, 25.6%) p=0.9325	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:44:45

TABLE 2.2.3.1: Binary Outcome Analysis: NSC Sensory (hypo/loss of sensation) achieving ≥ 1.35 improvement from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population

Table page 4 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Disease Stage group								
Stage 1	115	14 (12.2%)	18	1 (5.6%)	2.191 (0.307, 15.666) p=0.4344	2.356 (0.291, 19.105) p=0.4221	6.6% (-5.5%, 18.8%) p=0.2858	0.7422
Stage 2	29	5 (17.2%)	6	1 (16.7%)	1.034 (0.146, 7.336) p=0.9729	1.042 (0.099, 10.959) p=0.9729	0.6% (-32.3%, 33.4%) p=0.9726	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL								
yes	100	12 (12.0%)	15	2 (13.3%)	0.900 (0.223, 3.632) p=0.8823	0.886 (0.178, 4.418) p=0.8830	-1.3% (-19.7%, 17.0%) p=0.8867	0.3344
no	44	7 (15.9%)	9	0 (0.0%)	3.333* (0.207, 53.703) p=0.3959	3.800* (0.199, 72.595) p=0.3751	15.9% (-50.3%, 82.1%) p=0.6377	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis								
yes	39	6 (15.4%)	7	2 (28.6%)	0.538 (0.135, 2.148) p=0.3805	0.455 (0.071, 2.909) p=0.4051	-12.5% (-48.9%, 23.8%) p=0.4983	0.1707
no	105	13 (12.4%)	17	0 (0.0%)	4.585* (0.285, 73.764) p=0.2827	5.108* (0.290, 89.960) p=0.2652	14.2% (-33.9%, 62.3%) p=0.5623	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:44:45

TABLE 2.2.3.1: Binary Outcome Analysis: NSC Sensory (hypo/loss of sensation) achieving ≥ 1.35 improvement from baseline to week 35 - ITT (as randomized)
Population

Table page 5 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Cardiomyopathy								
yes	49	7 (14.3%)	9	2 (22.2%)	0.643 (0.158, 2.611) p=0.5367	0.583 (0.100, 3.402) p=0.5491	-7.9% (-36.8%, 20.9%) p=0.5901	0.2214
no	95	12 (12.6%)	15	0 (0.0%)	4.167* (0.259, 66.942) p=0.3138	4.641* (0.261, 82.523) p=0.2959	12.6% (-16.2%, 41.5%) p=0.3912	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:44:45

TABLE 2.2.3.2: Binary Outcome Analysis: NSC Sensory (hypo/loss of sensation) with ≥ 1.35 deterioration from baseline to week 35 - ITT (as randomized)
Population

Table page 1 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI) p=0.6027	OR (95% CI) p=0.8869	RD (95% CI) p=0.6777	
Overall								
ITT (as randomized) Population	144	23 (16.0%)	24	4 (16.7%)	1.288 (0.497, 3.342) p=0.6027	1.091 (0.328, 3.629) p=0.8869	-3.1% (-17.7%, 11.5%) p=0.6777	--
Age group								
< 65 years	100	13 (13.0%)	16	3 (18.8%)	0.693 (0.222, 2.166) p=0.5286	0.648 (0.162, 2.584) p=0.5382	-5.8% (-26.0%, 14.5%) p=0.5775	0.3787
≥ 65 years	44	10 (22.7%)	8	1 (12.5%)	1.818 (0.269, 12.311) p=0.5401	2.059 (0.226, 18.782) p=0.5220	10.2% (-15.8%, 36.3%) p=0.4416	
Sex group								
Male	100	12 (12.0%)	16	2 (12.5%)	0.960 (0.237, 3.896) p=0.9545	0.955 (0.193, 4.726) p=0.9545	-0.5% (-17.9%, 16.9%) p=0.9551	0.9814
Female	44	11 (25.0%)	8	2 (25.0%)	1.000 (0.271, 3.687) p=1.0000	1.000 (0.176, 5.696) p=1.0000	0.0% (-32.6%, 32.6%) p=1.0000	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:44:49

TABLE 2.2.3.2: Binary Outcome Analysis: NSC Sensory (hypo/loss of sensation) with ≥ 1.35 deterioration from baseline to week 35 - ITT (as randomized)
Population

Table page 2 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Race group								
white	112	15 (13.4%)	19	3 (15.8%)	0.848 (0.271, 2.653) p=0.7772	0.825 (0.214, 3.174) p=0.7793	-2.4% (-20.0%, 15.2%) p=0.7892	0.8811
other	30	8 (26.7%)	4	1 (25.0%)	1.067 (0.177, 6.441) p=0.9439	1.091 (0.099, 12.067) p=0.9434	1.7% (-43.6%, 47.0%) p=0.9425	
Region group								
North-America	21	2 (9.5%)	5	1 (20.0%)	0.476 (0.053, 4.269) p=0.5073	0.421 (0.030, 5.850) p=0.5194	-10.5% (-47.7%, 26.8%) p=0.5814	0.8495
Europe	54	6 (11.1%)	10	1 (10.0%)	1.111 (0.149, 8.264) p=0.9180	1.125 (0.121, 10.499) p=0.9177	1.1% (-19.3%, 21.5%) p=0.9150	
Rest of World	69	15 (21.7%)	9	2 (22.2%)	0.978 (0.266, 3.596) p=0.9736	0.972 (0.183, 5.177) p=0.9737	-0.5% (-29.3%, 28.4%) p=0.9738	
Weight group								
< 65 kg	52	11 (21.2%)	4	2 (50.0%)	0.423 (0.139, 1.286) p=0.1294	0.268 (0.034, 2.126) p=0.2128	-28.8% (-79.1%, 21.4%) p=0.2604	0.2224
≥ 65 kg	89	11 (12.4%)	19	2 (10.5%)	1.174 (0.283, 4.872) p=0.8250	1.199 (0.243, 5.910) p=0.8238	1.8% (-13.6%, 17.2%) p=0.8155	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:44:49

TABLE 2.2.3.2: Binary Outcome Analysis: NSC Sensory (hypo/loss of sensation) with ≥ 1.35 deterioration from baseline to week 35 - ITT (as randomized)
Population

Table page 3 of 5.

EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction	
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)		RD (95% CI)
NIS at baseline group								
< 50	87	12 (13.8%)	17	3 (17.6%)	0.782 (0.247, 2.477) p=0.6755	0.747 (0.186, 2.991) p=0.6799	-3.9% (-23.4%, 15.7%) p=0.6987	0.6294
>=50	57	11 (19.3%)	7	1 (14.3%)	1.351 (0.204, 8.948) p=0.7552	1.435 (0.156, 13.169) p=0.7496	5.0% (-22.9%, 32.9%) p=0.7245	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group								
yes	100	16 (16.0%)	15	3 (20.0%)	0.800 (0.264, 2.421) p=0.6929	0.762 (0.193, 3.009) p=0.6980	-4.0% (-25.5%, 17.5%) p=0.7151	0.5951
no	44	7 (15.9%)	9	1 (11.1%)	1.432 (0.200, 10.255) p=0.7208	1.514 (0.163, 14.080) p=0.7157	4.8% (-18.4%, 28.0%) p=0.6853	
V30M Mutation group								
yes	85	14 (16.5%)	16	3 (18.8%)	0.878 (0.285, 2.711) p=0.8216	0.854 (0.215, 3.396) p=0.8232	-2.3% (-23.0%, 18.4%) p=0.8290	0.7641
no	59	9 (15.3%)	8	1 (12.5%)	1.220 (0.177, 8.403) p=0.8397	1.260 (0.138, 11.511) p=0.8378	2.8% (-21.9%, 27.4%) p=0.8269	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:44:50

TABLE 2.2.3.2: Binary Outcome Analysis: NSC Sensory (hypo/loss of sensation) with ≥ 1.35 deterioration from baseline to week 35 - ITT (as randomized)
Population

Table page 4 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Disease Stage group								
Stage 1	115	15 (13.0%)	18	3 (16.7%)	0.783 (0.251, 2.436) p=0.6723	0.750 (0.194, 2.902) p=0.6769	-3.6% (-21.9%, 14.7%) p=0.6977	0.4949
Stage 2	29	8 (27.6%)	6	1 (16.7%)	1.655 (0.252, 10.889) p=0.6001	1.905 (0.192, 18.928) p=0.5823	10.9% (-23.0%, 44.9%) p=0.5287	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL								
yes	100	16 (16.0%)	15	3 (20.0%)	0.800 (0.264, 2.421) p=0.6929	0.762 (0.193, 3.009) p=0.6980	-4.0% (-25.5%, 17.5%) p=0.7151	0.5951
no	44	7 (15.9%)	9	1 (11.1%)	1.432 (0.200, 10.255) p=0.7208	1.514 (0.163, 14.080) p=0.7157	4.8% (-18.4%, 28.0%) p=0.6853	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis								
yes	39	7 (17.9%)	7	2 (28.6%)	0.628 (0.163, 2.423) p=0.4997	0.547 (0.088, 3.417) p=0.5186	-10.6% (-46.2%, 24.9%) p=0.5583	0.4622
no	105	16 (15.2%)	17	2 (11.8%)	1.295 (0.327, 5.137) p=0.7129	1.348 (0.281, 6.471) p=0.7088	3.5% (-13.3%, 20.3%) p=0.6851	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:44:50

TABLE 2.2.3.2: Binary Outcome Analysis: NSC Sensory (hypo/loss of sensation) with ≥ 1.35 deterioration from baseline to week 35 - ITT (as randomized)
Population

Table page 5 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Cardiomyopathy								
yes	49	8 (16.3%)	9	2 (22.2%)	0.735 (0.185, 2.911) p=0.6608	0.683 (0.119, 3.909) p=0.6683	-5.9% (-35.0%, 23.2%) p=0.6910	0.6283
no	95	15 (15.8%)	15	2 (13.3%)	1.184 (0.301, 4.666) p=0.8090	1.219 (0.249, 5.962) p=0.8071	2.5% (-16.2%, 21.2%) p=0.7968	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:44:50

TABLE 2.2.3.3: Change from baseline (ANCOVA) in NSC Sensory (hypo/loss of sensation) - ITT (as randomized) Population

Table page 1 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Overall					
Baseline value					
n	144	24			
Mean (SD)	4.7 (3.3)	4.1 (3.4)			
Actual value at week 35					
n	141	19			
Mean (SD)	4.7 (3.4)	4.1 (3.6)			
Change from baseline at week 35					
n	141	19			
Mean (SD)	0.13 (1.50)	0.42 (1.72)			
LS mean change (SE):	0.16 (0.16)	0.37 (0.35)	-0.20 (-0.94 ; 0.53)	-0.11 (-0.59, 0.37)	-
p-value			0.5836		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:44:52

TABLE 2.2.3.3: Change from baseline (ANCOVA) in NSC Sensory (hypo/loss of sensation) - ITT (as randomized) Population

Table page 2 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Age group					
< 65 years					
Baseline value					
n	100	16			
Mean (SD)	5.0 (3.4)	4.7 (3.4)			
Actual value at week 35					
n	98	12			
Mean (SD)	5.1 (3.4)	4.3 (3.8)			
Change from baseline at week 35					
n	98	12			
Mean (SD)	0.19 (1.37)	0.63 (1.99)			
LS mean change (SE):	0.19 (0.15)	0.63 (0.44)	-0.43 (-1.36 ; 0.49)	-0.28 (-0.89, 0.33)	0.6456
p-value			0.3589		
>= 65 years					
Baseline value					
n	44	8			
Mean (SD)	3.9 (3.1)	3.1 (3.3)			
Actual value at week 35					
n	43	7			
Mean (SD)	3.9 (3.2)	3.6 (3.2)			
Change from baseline at week 35					
n	43	7			
Mean (SD)	0.00 (1.78)	0.07 (1.17)			
LS mean change (SE):	0.00 (0.23)	0.07 (0.58)	-0.07 (-1.30 ; 1.16)	-0.05 (-0.87, 0.77)	-
p-value			0.9091		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:44:52

TABLE 2.2.3.3: Change from baseline (ANCOVA) in NSC Sensory (hypo/loss of sensation) - ITT (as randomized) Population

Table page 3 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Sex group					
Male					
Baseline value					
n	100	16			
Mean (SD)	5.1 (3.3)	4.5 (3.4)			
Actual value at week 35					
n	98	12			
Mean (SD)	5.0 (3.4)	4.6 (3.6)			
Change from baseline at week 35					
n	98	12			
Mean (SD)	0.01 (1.40)	0.38 (2.05)			
LS mean change (SE):	0.01 (0.15)	0.38 (0.44)	-0.37 (-1.29 ; 0.55)	-0.24 (-0.85, 0.37)	0.7000
p-value			0.4291		
Female					
Baseline value					
n	44	8			
Mean (SD)	3.7 (3.1)	3.4 (3.4)			
Actual value at week 35					
n	43	7			
Mean (SD)	4.1 (3.4)	3.1 (3.6)			
Change from baseline at week 35					
n	43	7			
Mean (SD)	0.43 (1.68)	0.50 (1.08)			
LS mean change (SE):	0.43 (0.23)	0.50 (0.58)	-0.07 (-1.30 ; 1.16)	-0.05 (-0.86, 0.77)	-
p-value			0.9108		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:44:52

TABLE 2.2.3.3: Change from baseline (ANCOVA) in NSC Sensory (hypo/loss of sensation) - ITT (as randomized) Population

Table page 4 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Race group					
white					
Baseline value					
n	112	19			
Mean (SD)	5.3 (3.2)	4.6 (3.2)			
Actual value at week 35					
n	109	15			
Mean (SD)	5.2 (3.3)	4.1 (3.6)			
Change from baseline at week 35					
n	109	15			
Mean (SD)	-0.05 (1.50)	0.30 (1.03)			
LS mean change (SE):	-0.05 (0.14)	0.30 (0.39)	-0.35 (-1.17 ; 0.47)	-0.23 (-0.78, 0.32)	0.7751
p-value			0.4002		
other					
Baseline value					
n	30	4			
Mean (SD)	2.4 (2.8)	2.9 (4.1)			
Actual value at week 35					
n	30	4			
Mean (SD)	3.2 (3.3)	3.8 (3.8)			
Change from baseline at week 35					
n	30	4			
Mean (SD)	0.78 (1.39)	0.88 (3.52)			
LS mean change (SE):	0.78 (0.28)	0.87 (0.75)	-0.09 (-1.68 ; 1.49)	-0.06 (-1.14, 1.03)	-
p-value			0.9093		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:44:52

TABLE 2.2.3.3: Change from baseline (ANCOVA) in NSC Sensory (hypo/loss of sensation) - ITT (as randomized) Population

Table page 5 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Region group					
North-America					
Baseline value					
n	21	5			
Mean (SD)	2.5 (2.5)	1.2 (0.8)			
Actual value at week 35					
n	21	5			
Mean (SD)	2.0 (2.6)	2.2 (2.9)			
Change from baseline at week 35					
n	21	5			
Mean (SD)	-0.50 (1.46)	1.00 (2.89)			
LS mean change (SE):	-0.50 (0.33)	1.00 (0.67)	-1.50 (-2.97 ; -0.03)	-0.97 (-2.04, 0.10)	0.1137
p-value			0.0460		
Europe					
Baseline value					
n	54	10			
Mean (SD)	5.2 (3.2)	4.3 (2.9)			
Actual value at week 35					
n	52	6			
Mean (SD)	5.1 (3.2)	4.0 (3.0)			
Change from baseline at week 35					
n	52	6			
Mean (SD)	-0.09 (1.52)	0.42 (0.92)			
LS mean change (SE):	-0.09 (0.21)	0.42 (0.61)	-0.50 (-1.78 ; 0.77)	-0.33 (-1.20, 0.53)	-
p-value			0.4373		
Rest of World					
Baseline value					
n	69	9			
Mean (SD)	4.9 (3.4)	5.6 (3.9)			
Actual value at week 35					
n	68	8			
Mean (SD)	5.3 (3.3)	5.3 (4.1)			
Change from baseline at week 35					
n	68	8			
Mean (SD)	0.50 (1.42)	0.06 (1.35)			
LS mean change (SE):	0.50 (0.18)	0.06 (0.53)	0.44 (-0.67 ; 1.54)	0.29 (-0.46, 1.04)	-
p-value			0.4359		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:44:52

TABLE 2.2.3.3: Change from baseline (ANCOVA) in NSC Sensory (hypo/loss of sensation) - ITT (as randomized) Population

Table page 6 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Weight group					
< 65 kg					
Baseline value					
n	52	4			
Mean (SD)	5.6 (3.1)	6.4 (0.8)			
Actual value at week 35					
n	51	3			
Mean (SD)	6.0 (3.0)	7.7 (0.6)			
Change from baseline at week 35					
n	51	3			
Mean (SD)	0.48 (1.46)	1.67 (0.58)			
LS mean change (SE):	0.48 (0.21)	1.67 (0.87)	-1.19 (-2.95 ; 0.57)	-0.78 (-1.98, 0.42)	0.3805
p-value			0.1848		
>= 65 kg					
Baseline value					
n	89	19			
Mean (SD)	4.2 (3.3)	3.9 (3.5)			
Actual value at week 35					
n	87	15			
Mean (SD)	4.0 (3.3)	3.6 (3.5)			
Change from baseline at week 35					
n	87	15			
Mean (SD)	-0.12 (1.48)	0.20 (1.83)			
LS mean change (SE):	-0.12 (0.16)	0.20 (0.39)	-0.32 (-1.15 ; 0.51)	-0.21 (-0.77, 0.34)	-
p-value			0.4453		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:44:52

TABLE 2.2.3.3: Change from baseline (ANCOVA) in NSC Sensory (hypo/loss of sensation) - ITT (as randomized) Population

Table page 7 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by NIS at baseline group					
< 50					
Baseline value					
n	87	17			
Mean (SD)	4.0 (3.3)	3.3 (3.2)			
Actual value at week 35					
n	86	13			
Mean (SD)	4.0 (3.5)	3.1 (3.3)			
Change from baseline at week 35					
n	86	13			
Mean (SD)	-0.02 (1.54)	0.69 (1.87)			
LS mean change (SE):	-0.02 (0.16)	0.69 (0.42)	-0.72 (-1.61 ; 0.18)	-0.47 (-1.06, 0.13)	0.1136
p-value			0.1155		
>=50					
Baseline value					
n	57	7			
Mean (SD)	5.6 (3.1)	6.3 (3.0)			
Actual value at week 35					
n	55	6			
Mean (SD)	5.9 (2.9)	6.2 (3.4)			
Change from baseline at week 35					
n	55	6			
Mean (SD)	0.38 (1.41)	-0.17 (1.29)			
LS mean change (SE):	0.38 (0.20)	-0.17 (0.62)	0.55 (-0.74 ; 1.84)	0.36 (-0.51, 1.22)	-
p-value			0.4023		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:44:52

TABLE 2.2.3.3: Change from baseline (ANCOVA) in NSC Sensory (hypo/loss of sensation) - ITT (as randomized) Population

Table page 8 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Previous treatment with Tetramer Stabilizer group					
yes					
Baseline value					
n	100	15			
Mean (SD)	5.1 (3.2)	5.0 (3.4)			
Actual value at week 35					
n	99	11			
Mean (SD)	5.3 (3.2)	4.8 (3.7)			
Change from baseline at week 35					
n	99	11			
Mean (SD)	0.22 (1.49)	0.23 (1.38)			
LS mean change (SE):	0.22 (0.15)	0.23 (0.46)	-0.01 (-0.97 ; 0.95)	-0.01 (-0.64, 0.62)	0.3368
p-value			0.9835		
no					
Baseline value					
n	44	9			
Mean (SD)	3.7 (3.4)	2.7 (2.9)			
Actual value at week 35					
n	42	8			
Mean (SD)	3.5 (3.5)	3.0 (3.3)			
Change from baseline at week 35					
n	42	8			
Mean (SD)	-0.06 (1.53)	0.69 (2.17)			
LS mean change (SE):	-0.06 (0.24)	0.69 (0.54)	-0.75 (-1.91 ; 0.42)	-0.48 (-1.26, 0.30)	-
p-value			0.2076		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:44:53

TABLE 2.2.3.3: Change from baseline (ANCOVA) in NSC Sensory (hypo/loss of sensation) - ITT (as randomized) Population

Table page 9 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by V30M Mutation group					
yes					
Baseline value					
n	85	16			
Mean (SD)	6.1 (3.0)	5.5 (3.1)			
Actual value at week 35					
n	83	12			
Mean (SD)	6.2 (2.9)	5.6 (3.2)			
Change from baseline at week 35					
n	83	12			
Mean (SD)	0.17 (1.53)	0.29 (1.23)			
LS mean change (SE):	0.17 (0.17)	0.29 (0.44)	-0.12 (-1.05 ; 0.82)	-0.08 (-0.69, 0.54)	0.5643
p-value			0.8055		
no					
Baseline value					
n	59	8			
Mean (SD)	2.6 (2.7)	1.4 (2.0)			
Actual value at week 35					
n	58	7			
Mean (SD)	2.6 (2.8)	1.4 (2.6)			
Change from baseline at week 35					
n	58	7			
Mean (SD)	0.08 (1.47)	0.64 (2.44)			
LS mean change (SE):	0.08 (0.20)	0.64 (0.58)	-0.57 (-1.78 ; 0.65)	-0.36 (-1.17, 0.44)	-
p-value			0.3589		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:44:53

TABLE 2.2.3.3: Change from baseline (ANCOVA) in NSC Sensory (hypo/loss of sensation) - ITT (as randomized) Population

Table page 10 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Disease Stage group					
Stage 1					
Baseline value					
n	115	18			
Mean (SD)	4.4 (3.4)	3.9 (3.2)			
Actual value at week 35					
n	113	14			
Mean (SD)	4.5 (3.5)	3.4 (3.4)			
Change from baseline at week 35					
n	113	14			
Mean (SD)	0.12 (1.43)	0.61 (1.82)			
LS mean change (SE):	0.12 (0.14)	0.61 (0.41)	-0.48 (-1.34 ; 0.37)	-0.31 (-0.88, 0.25)	0.3781
p-value			0.2676		
Stage 2					
Baseline value					
n	29	6			
Mean (SD)	5.7 (3.0)	4.9 (3.9)			
Actual value at week 35					
n	28	5			
Mean (SD)	5.8 (2.7)	5.8 (3.6)			
Change from baseline at week 35					
n	28	5			
Mean (SD)	0.18 (1.80)	-0.10 (1.43)			
LS mean change (SE):	0.18 (0.29)	-0.10 (0.69)	0.28 (-1.19 ; 1.75)	0.18 (-0.81, 1.17)	-
p-value			0.7087		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:44:53

TABLE 2.2.3.3: Change from baseline (ANCOVA) in NSC Sensory (hypo/loss of sensation) - ITT (as randomized) Population

Table page 11 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL					
yes					
Baseline value					
n	100	15			
Mean (SD)	5.1 (3.2)	5.0 (3.4)			
Actual value at week 35					
n	99	11			
Mean (SD)	5.3 (3.2)	4.8 (3.7)			
Change from baseline at week 35					
n	99	11			
Mean (SD)	0.22 (1.49)	0.23 (1.38)			
LS mean change (SE):	0.22 (0.15)	0.23 (0.46)	-0.01 (-0.97 ; 0.95)	-0.01 (-0.64, 0.62)	0.3368
p-value			0.9835		
no					
Baseline value					
n	44	9			
Mean (SD)	3.7 (3.4)	2.7 (2.9)			
Actual value at week 35					
n	42	8			
Mean (SD)	3.5 (3.5)	3.0 (3.3)			
Change from baseline at week 35					
n	42	8			
Mean (SD)	-0.06 (1.53)	0.69 (2.17)			
LS mean change (SE):	-0.06 (0.24)	0.69 (0.54)	-0.75 (-1.91 ; 0.42)	-0.48 (-1.26, 0.30)	-
p-value			0.2076		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:44:53

TABLE 2.2.3.3: Change from baseline (ANCOVA) in NSC Sensory (hypo/loss of sensation) - ITT (as randomized) Population

Table page 12 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis					
yes					
Baseline value					
n	39	7			
Mean (SD)	3.9 (3.0)	3.1 (3.4)			
Actual value at week 35					
n	38	7			
Mean (SD)	3.9 (3.0)	3.7 (3.8)			
Change from baseline at week 35					
n	38	7			
Mean (SD)	0.13 (1.54)	0.57 (2.71)			
LS mean change (SE):	0.13 (0.25)	0.57 (0.58)	-0.44 (-1.69 ; 0.81)	-0.28 (-1.11, 0.55)	0.7584
p-value			0.4875		
no					
Baseline value					
n	105	17			
Mean (SD)	5.0 (3.4)	4.6 (3.4)			
Actual value at week 35					
n	103	12			
Mean (SD)	5.0 (3.5)	4.3 (3.5)			
Change from baseline at week 35					
n	103	12			
Mean (SD)	0.14 (1.50)	0.33 (0.89)			
LS mean change (SE):	0.14 (0.15)	0.33 (0.44)	-0.20 (-1.12 ; 0.73)	-0.13 (-0.73, 0.48)	-
p-value			0.6742		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:44:53

TABLE 2.2.3.3: Change from baseline (ANCOVA) in NSC Sensory (hypo/loss of sensation) - ITT (as randomized) Population

Table page 13 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Cardiomyopathy					
yes					
Baseline value					
n	49	9			
Mean (SD)	4.1 (3.2)	3.7 (3.4)			
Actual value at week 35					
n	48	8			
Mean (SD)	4.1 (3.1)	3.6 (3.5)			
Change from baseline at week 35					
n	48	8			
Mean (SD)	0.10 (1.52)	0.50 (2.52)			
LS mean change (SE):	0.10 (0.22)	0.50 (0.54)	-0.40 (-1.56 ; 0.76)	-0.25 (-1.02, 0.51)	0.8114
p-value			0.5010		
no					
Baseline value					
n	95	15			
Mean (SD)	5.0 (3.4)	4.4 (3.4)			
Actual value at week 35					
n	93	11			
Mean (SD)	5.1 (3.5)	4.4 (3.7)			
Change from baseline at week 35					
n	93	11			
Mean (SD)	0.15 (1.50)	0.36 (0.92)			
LS mean change (SE):	0.15 (0.16)	0.36 (0.46)	-0.21 (-1.18 ; 0.75)	-0.14 (-0.77, 0.50)	-
p-value			0.6642		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:44:53

TABLE 2.2.4.1: Binary Outcome Analysis: NSC Sensory (paresthesia/hyper sensation) achieving ≥ 3.15 improvement from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population

Table page 1 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Overall								
ITT (as randomized) Population	144	28 (19.4%)	24	2 (8.3%)	2.333* (0.594, 9.163) p=0.2247	2.005 (0.396, 10.138) p=0.4002	5.7% (-20.9%, 32.4%) p=0.6725	--
Age group								
< 65 years	100	24 (24.0%)	16	0 (0.0%)	8.248* (0.526, 129.323) p=0.1330	10.569* (0.611, 182.716) p=0.1049	25.3% (-24.5%, 75.0%) p=0.3196	0.0104*
≥ 65 years	44	4 (9.1%)	8	2 (25.0%)	0.364 (0.079, 1.664) p=0.1924	0.300 (0.045, 2.010) p=0.2147	-15.1% (-47.7%, 17.4%) p=0.3619	
Sex group								
Male	100	19 (19.0%)	16	1 (6.3%)	3.040 (0.437, 21.163) p=0.2614	3.519 (0.437, 28.305) p=0.2370	12.8% (-1.4%, 26.9%) p=0.0771	0.7622
Female	44	9 (20.5%)	8	1 (12.5%)	1.636 (0.239, 11.203) p=0.6158	1.800 (0.196, 16.567) p=0.6037	8.0% (-17.9%, 33.8%) p=0.5461	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:44:57

TABLE 2.2.4.1: Binary Outcome Analysis: NSC Sensory (paresthesia/hyper sensation) achieving ≥ 3.15 improvement from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population

Table page 2 of 5.

EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction	
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)		RD (95% CI)
Race group								
white	112	28 (25.0%)	19	2 (10.5%)	2.375 (0.616, 9.158) p=0.2090	2.833 (0.616, 13.037) p=0.1811	13.8% (-4.2%, 31.7%) p=0.1325	0.0847
other	30	0 (0.0%)	4	0 (0.0%)	0.161* (0.004, 7.242) p=0.3472	0.148* (0.003, 8.409) p=0.3536	-0.0% (-104.3%, 104.3%) p=1.0000	
Region group								
North-America	21	2 (9.5%)	5	1 (20.0%)	0.476 (0.053, 4.269) p=0.5073	0.421 (0.030, 5.850) p=0.5194	-10.5% (-10.5%, -10.5%) p=.	0.3207
Europe	54	11 (20.4%)	10	0 (0.0%)	4.600* (0.292, 72.420) p=0.2779	5.552* (0.302, 101.965) p=0.2484	20.4% (20.4%, 20.4%) p=.	
Rest of World	69	15 (21.7%)	9	1 (11.1%)	1.957 (0.292, 13.099) p=0.4890	2.222 (0.257, 19.195) p=0.4679	10.6% (10.6%, 10.6%) p=.	
Weight group								
< 65 kg	52	11 (21.2%)	4	0 (0.0%)	2.170* (0.149, 31.610) p=0.5709	2.494* (0.125, 49.786) p=0.5497	22.6% (-76.1%, 121.2%) p=0.6541	0.8465
>= 65 kg	89	17 (19.1%)	19	2 (10.5%)	1.815 (0.457, 7.205) p=0.3970	2.007 (0.423, 9.527) p=0.3807	8.2% (-10.0%, 26.3%) p=0.3774	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:44:57

TABLE 2.2.4.1: Binary Outcome Analysis: NSC Sensory (paresthesia/hyper sensation) achieving ≥ 3.15 improvement from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population

Table page 3 of 5.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
NIS at baseline group									
< 50	87	19 (21.8%)	17	1 (5.9%)	3.713 (0.532, 25.901) p=0.1857	4.471 (0.557, 35.904) p=0.1589	16.0% (1.8%, 30.1%) p=0.0272	0.2993	
>=50	57	9 (15.8%)	7	1 (14.3%)	1.105 (0.163, 7.472) p=0.9182	1.125 (0.121, 10.499) p=0.9177	1.5% (-26.1%, 29.1%) p=0.9149		
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	23 (23.0%)	15	1 (6.7%)	3.450 (0.502, 23.702) p=0.2079	4.182 (0.522, 33.524) p=0.1779	16.3% (1.3%, 31.4%) p=0.0338	0.2090	
no	44	5 (11.4%)	9	1 (11.1%)	1.023 (0.135, 7.739) p=0.9826	1.026 (0.105, 10.005) p=0.9826	0.3% (-22.3%, 22.8%) p=0.9825		
V30M Mutation group									
yes	85	22 (25.9%)	16	1 (6.3%)	4.141 (0.600, 28.574) p=0.1493	5.238 (0.653, 41.996) p=0.1190	19.6% (4.6%, 34.7%) p=0.0107	0.0901	
no	59	6 (10.2%)	8	1 (12.5%)	0.814 (0.112, 5.916) p=0.8385	0.792 (0.083, 7.586) p=0.8400	-2.3% (-26.5%, 21.8%) p=0.8502		

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:44:58

TABLE 2.2.4.1: Binary Outcome Analysis: NSC Sensory (paresthesia/hyper sensation) achieving ≥ 3.15 improvement from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population

Table page 4 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Disease Stage group								
Stage 1	115	27 (23.5%)	18	1 (5.6%)	4.226 (0.612, 29.206) p=0.1439	5.216 (0.663, 41.021) p=0.1165	17.9% (4.8%, 31.0%) p=0.0074	0.0249*
Stage 2	29	1 (3.4%)	6	1 (16.7%)	0.207 (0.015, 2.867) p=0.2401	0.179 (0.010, 3.346) p=0.2493	-13.2% (-43.8%, 17.3%) p=0.3964	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL								
yes	100	23 (23.0%)	15	1 (6.7%)	3.450 (0.502, 23.702) p=0.2079	4.182 (0.522, 33.524) p=0.1779	16.3% (1.3%, 31.4%) p=0.0338	0.2090
no	44	5 (11.4%)	9	1 (11.1%)	1.023 (0.135, 7.739) p=0.9826	1.026 (0.105, 10.005) p=0.9826	0.3% (-22.3%, 22.8%) p=0.9825	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis								
yes	39	4 (10.3%)	7	1 (14.3%)	0.718 (0.094, 5.512) p=0.7500	0.686 (0.065, 7.235) p=0.7536	-4.0% (-31.6%, 23.6%) p=0.7749	0.1210
no	105	24 (22.9%)	17	1 (5.9%)	3.886 (0.562, 26.868) p=0.1689	4.741 (0.598, 37.607) p=0.1408	17.0% (3.2%, 30.7%) p=0.0157	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:44:58

TABLE 2.2.4.1: Binary Outcome Analysis: NSC Sensory (paresthesia/hyper sensation) achieving ≥ 3.15 improvement from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population

Table page 5 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Cardiomyopathy								
yes	49	4 (8.2%)	9	1 (11.1%)	0.735 (0.092, 5.839) p=0.7707	0.711 (0.070, 7.213) p=0.7730	-2.9% (-24.9%, 19.0%) p=0.7921	0.0944
no	95	24 (25.3%)	15	1 (6.7%)	3.789 (0.553, 25.973) p=0.1749	4.732 (0.591, 37.913) p=0.1432	18.6% (3.2%, 33.9%) p=0.0176	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:44:58

TABLE 2.2.4.2: Binary Outcome Analysis: NSC Sensory (paresthesia/hyper sensation) with ≥ 3.15 deterioration from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population

Table page 1 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI) p=	OR (95% CI) p=	RD (95% CI) p=	
Overall								
ITT (as randomized) Population	144	8 (5.6%)	24	2 (8.3%)	0.695 (0.158, 3.047) p=0.6290	0.686 (0.135, 3.478) p=0.6495	-1.6% (-17.6%, 14.5%) p=0.8493	--
Age group								
< 65 years	100	4 (4.0%)	16	1 (6.3%)	0.640 (0.076, 5.368) p=0.6809	0.625 (0.065, 5.977) p=0.6833	-2.3% (-14.7%, 10.2%) p=0.7235	0.9253
≥ 65 years	44	4 (9.1%)	8	1 (12.5%)	0.727 (0.093, 5.693) p=0.7616	0.700 (0.068, 7.222) p=0.7645	-3.4% (-27.8%, 21.0%) p=0.7846	
Sex group								
Male	100	3 (3.0%)	16	1 (6.3%)	0.480 (0.053, 4.335) p=0.5133	0.464 (0.045, 4.757) p=0.5178	-3.3% (-15.6%, 9.1%) p=0.6052	0.8964
Female	44	5 (11.4%)	8	1 (12.5%)	0.909 (0.122, 6.788) p=0.9260	0.897 (0.091, 8.887) p=0.9263	-1.1% (-25.9%, 23.6%) p=0.9283	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:45:02

TABLE 2.2.4.2: Binary Outcome Analysis: NSC Sensory (paresthesia/hyper sensation) with ≥ 3.15 deterioration from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population

Table page 2 of 5.

EPLONTERSEN			INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Race group								
white	112	6 (5.4%)	19	1 (5.3%)	1.018 (0.130, 7.989) p=0.9866	1.019 (0.116, 8.970) p=0.9866	0.1% (-10.8%, 11.0%) p=0.9865	0.3327
other	30	2 (6.7%)	4	1 (25.0%)	0.267 (0.031, 2.317) p=0.2308	0.214 (0.015, 3.124) p=0.2598	-18.3% (-61.7%, 25.0%) p=0.4073	
Region group								
North-America	21	2 (9.5%)	5	0 (0.0%)	1.364* (0.075, 24.760) p=0.8339	1.410* (0.059, 33.926) p=0.8324	11.5% (-77.4%, 100.4%) p=0.8000	0.8657
Europe	54	3 (5.6%)	10	1 (10.0%)	0.556 (0.064, 4.818) p=0.5938	0.529 (0.049, 5.672) p=0.5992	-4.2% (-27.4%, 19.0%) p=0.7202	
Rest of World	69	3 (4.3%)	9	1 (11.1%)	0.391 (0.045, 3.373) p=0.3932	0.364 (0.034, 3.926) p=0.4046	-6.5% (-31.0%, 18.0%) p=0.6057	
Weight group								
< 65 kg	52	4 (7.7%)	4	1 (25.0%)	0.308 (0.044, 2.143) p=0.2340	0.250 (0.021, 2.993) p=0.2737	-17.3% (-60.4%, 25.7%) p=0.4307	0.4210
>= 65 kg	89	3 (3.4%)	19	1 (5.3%)	0.640 (0.070, 5.828) p=0.6925	0.628 (0.062, 6.386) p=0.6941	-1.9% (-12.6%, 8.8%) p=0.7293	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:45:02

TABLE 2.2.4.2: Binary Outcome Analysis: NSC Sensory (paresthesia/hyper sensation) with ≥ 3.15 deterioration from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population

Table page 3 of 5.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
NIS at baseline group									
< 50	87	4 (4.6%)	17	1 (5.9%)	0.782 (0.093, 6.569) p=0.8205	0.771 (0.081, 7.358) p=0.8213	-1.3% (-13.3%, 10.7%) p=0.8341	0.6653	
>=50	57	4 (7.0%)	7	1 (14.3%)	0.491 (0.063, 3.800) p=0.4959	0.453 (0.043, 4.740) p=0.5085	-7.3% (-34.0%, 19.5%) p=0.5945		
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	6 (6.0%)	15	2 (13.3%)	0.450 (0.100, 2.028) p=0.2985	0.415 (0.076, 2.276) p=0.3111	-7.3% (-25.2%, 10.5%) p=0.4199	0.5187	
no	44	2 (4.5%)	9	0 (0.0%)	1.111* (0.058, 21.400) p=0.9443	1.118* (0.050, 25.229) p=0.9442	4.5% (-61.1%, 70.2%) p=0.8920		
V30M Mutation group									
yes	85	4 (4.7%)	16	2 (12.5%)	0.376 (0.075, 1.886) p=0.2347	0.346 (0.058, 2.070) p=0.2447	-7.8% (-24.6%, 9.0%) p=0.3637	0.4547	
no	59	4 (6.8%)	8	0 (0.0%)	1.350* (0.079, 23.026) p=0.8357	1.378* (0.068, 27.953) p=0.8347	6.8% (-62.8%, 76.4%) p=0.8486		

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:45:02

TABLE 2.2.4.2: Binary Outcome Analysis: NSC Sensory (paresthesia/hyper sensation) with ≥ 3.15 deterioration from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population

Table page 4 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Disease Stage group								
Stage 1	115	6 (5.2%)	18	1 (5.6%)	0.939 (0.120, 7.353) p=0.9523	0.936 (0.106, 8.260) p=0.9524	-0.3% (-11.7%, 11.0%) p=0.9534	0.5376
Stage 2	29	2 (6.9%)	6	1 (16.7%)	0.414 (0.044, 3.863) p=0.4388	0.370 (0.028, 4.903) p=0.4511	-9.8% (-41.0%, 21.4%) p=0.5396	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL								
yes	100	6 (6.0%)	15	2 (13.3%)	0.450 (0.100, 2.028) p=0.2985	0.415 (0.076, 2.276) p=0.3111	-7.3% (-25.2%, 10.5%) p=0.4199	0.5187
no	44	2 (4.5%)	9	0 (0.0%)	1.111* (0.058, 21.400) p=0.9443	1.118* (0.050, 25.229) p=0.9442	4.5% (-61.1%, 70.2%) p=0.8920	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis								
yes	39	2 (5.1%)	7	1 (14.3%)	0.359 (0.037, 3.446) p=0.3746	0.324 (0.025, 4.157) p=0.3869	-9.2% (-36.0%, 17.7%) p=0.5035	0.5114
no	105	6 (5.7%)	17	1 (5.9%)	0.971 (0.125, 7.577) p=0.9779	0.970 (0.109, 8.594) p=0.9779	-0.2% (-12.2%, 11.9%) p=0.9782	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:45:03

TABLE 2.2.4.2: Binary Outcome Analysis: NSC Sensory (paresthesia/hyper sensation) with ≥ 3.15 deterioration from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population

Table page 5 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Cardiomyopathy								
yes	49	4 (8.2%)	9	1 (11.1%)	0.735 (0.092, 5.839) p=0.7707	0.711 (0.070, 7.213) p=0.7730	-2.9% (-24.9%, 19.0%) p=0.7921	0.9631
no	95	4 (4.2%)	15	1 (6.7%)	0.632 (0.076, 5.275) p=0.6713	0.615 (0.064, 5.911) p=0.6740	-2.5% (-15.7%, 10.8%) p=0.7164	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:45:03

TABLE 2.2.4.3: Change from baseline (ANCOVA) in NSC Sensory (paresthesia/hyper sensation) - ITT (as randomized) Population

Table page 1 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Overall					
Baseline value					
n	144	24			
Mean (SD)	6.4 (3.6)	5.8 (3.3)			
Actual value at week 35					
n	141	19			
Mean (SD)	5.4 (3.7)	4.9 (3.6)			
Change from baseline at week 35					
n	141	19			
Mean (SD)	-0.96 (2.85)	-0.29 (2.88)			
LS mean change (SE):	-0.54 (0.27)	-0.32 (0.62)	-0.22 (-1.50 ; 1.06)	-0.07 (-0.55, 0.41)	-
p-value			0.7307		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:45:05

TABLE 2.2.4.3: Change from baseline (ANCOVA) in NSC Sensory (paresthesia/hyper sensation) - ITT (as randomized) Population

Table page 2 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Age group					
< 65 years					
Baseline value					
n	100	16			
Mean (SD)	6.6 (3.9)	5.5 (3.6)			
Actual value at week 35					
n	98	12			
Mean (SD)	5.2 (3.8)	4.7 (4.0)			
Change from baseline at week 35					
n	98	12			
Mean (SD)	-1.36 (2.93)	0.13 (2.66)			
LS mean change (SE):	-1.36 (0.28)	0.13 (0.81)	-1.48 (-3.18 ; 0.22)	-0.52 (-1.13, 0.09)	0.0928
p-value			0.0869		
>= 65 years					
Baseline value					
n	44	8			
Mean (SD)	5.9 (2.8)	6.5 (2.7)			
Actual value at week 35					
n	43	7			
Mean (SD)	5.8 (3.3)	5.3 (3.0)			
Change from baseline at week 35					
n	43	7			
Mean (SD)	-0.06 (2.49)	-1.00 (3.33)			
LS mean change (SE):	-0.06 (0.43)	-1.00 (1.06)	0.94 (-1.32 ; 3.21)	0.33 (-0.49, 1.15)	-
p-value			0.4126		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:45:05

TABLE 2.2.4.3: Change from baseline (ANCOVA) in NSC Sensory (paresthesia/hyper sensation) - ITT (as randomized) Population

Table page 3 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Sex group					
Male					
Baseline value					
n	100	16			
Mean (SD)	6.4 (3.7)	6.4 (3.5)			
Actual value at week 35					
n	98	12			
Mean (SD)	5.4 (3.8)	5.3 (3.9)			
Change from baseline at week 35					
n	98	12			
Mean (SD)	-0.96 (2.59)	-0.54 (2.49)			
LS mean change (SE):	-0.96 (0.29)	-0.54 (0.83)	-0.42 (-2.15 ; 1.32)	-0.14 (-0.75, 0.46)	0.6379
p-value			0.6354		
Female					
Baseline value					
n	44	8			
Mean (SD)	6.3 (3.5)	4.6 (2.8)			
Actual value at week 35					
n	43	7			
Mean (SD)	5.4 (3.4)	4.1 (3.2)			
Change from baseline at week 35					
n	43	7			
Mean (SD)	-0.97 (3.41)	0.14 (3.64)			
LS mean change (SE):	-0.97 (0.44)	0.14 (1.09)	-1.11 (-3.42 ; 1.21)	-0.38 (-1.20, 0.44)	-
p-value			0.3456		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:45:05

TABLE 2.2.4.3: Change from baseline (ANCOVA) in NSC Sensory (paresthesia/hyper sensation) - ITT (as randomized) Population

Table page 4 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Race group					
white					
Baseline value					
n	112	19			
Mean (SD)	6.8 (3.7)	5.9 (3.4)			
Actual value at week 35					
n	109	15			
Mean (SD)	5.3 (3.8)	4.8 (3.6)			
Change from baseline at week 35					
n	109	15			
Mean (SD)	-1.37 (2.94)	-0.43 (2.89)			
LS mean change (SE):	-1.37 (0.27)	-0.43 (0.72)	-0.94 (-2.45 ; 0.58)	-0.33 (-0.88, 0.21)	0.4534
p-value			0.2232		
other					
Baseline value					
n	30	4			
Mean (SD)	5.0 (3.0)	5.0 (3.3)			
Actual value at week 35					
n	30	4			
Mean (SD)	5.6 (3.4)	5.3 (4.2)			
Change from baseline at week 35					
n	30	4			
Mean (SD)	0.57 (1.99)	0.25 (3.23)			
LS mean change (SE):	0.57 (0.51)	0.25 (1.39)	0.32 (-2.61 ; 3.25)	0.11 (-0.97, 1.20)	-
p-value			0.8312		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:45:05

TABLE 2.2.4.3: Change from baseline (ANCOVA) in NSC Sensory (paresthesia/hyper sensation) - ITT (as randomized) Population

Table page 5 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Region group					
North-America					
Baseline value					
n	21	5			
Mean (SD)	5.4 (3.3)	4.7 (2.2)			
Actual value at week 35					
n	21	5			
Mean (SD)	5.1 (3.5)	3.0 (2.1)			
Change from baseline at week 35					
n	21	5			
Mean (SD)	-0.33 (2.83)	-1.70 (2.22)			
LS mean change (SE):	-0.33 (0.63)	-1.70 (1.28)	1.37 (-1.45 ; 4.19)	0.46 (-0.58, 1.50)	0.2702
p-value			0.3396		
Europe					
Baseline value					
n	54	10			
Mean (SD)	6.2 (3.8)	5.6 (3.5)			
Actual value at week 35					
n	52	6			
Mean (SD)	5.1 (4.0)	4.0 (3.4)			
Change from baseline at week 35					
n	52	6			
Mean (SD)	-0.97 (2.58)	0.17 (3.37)			
LS mean change (SE):	-0.97 (0.40)	0.17 (1.17)	-1.14 (-3.58 ; 1.30)	-0.39 (-1.26, 0.48)	-
p-value			0.3588		
Rest of World					
Baseline value					
n	69	9			
Mean (SD)	6.8 (3.5)	6.7 (3.8)			
Actual value at week 35					
n	68	8			
Mean (SD)	5.7 (3.4)	6.8 (3.9)			
Change from baseline at week 35					
n	68	8			
Mean (SD)	-1.15 (3.07)	0.25 (2.92)			
LS mean change (SE):	-1.15 (0.35)	0.25 (1.01)	-1.40 (-3.51 ; 0.72)	-0.48 (-1.23, 0.27)	-
p-value			0.1943		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:45:05

TABLE 2.2.4.3: Change from baseline (ANCOVA) in NSC Sensory (paresthesia/hyper sensation) - ITT (as randomized) Population

Table page 6 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Weight group					
< 65 kg					
Baseline value					
n	52	4			
Mean (SD)	6.6 (3.4)	5.0 (5.7)			
Actual value at week 35					
n	51	3			
Mean (SD)	5.8 (3.5)	4.3 (5.1)			
Change from baseline at week 35					
n	51	3			
Mean (SD)	-0.75 (2.93)	2.17 (4.25)			
LS mean change (SE):	-0.75 (0.40)	2.17 (1.65)	-2.92 (-6.27 ; 0.42)	-1.01 (-2.22, 0.20)	0.1748
p-value			0.0865		
>= 65 kg					
Baseline value					
n	89	19			
Mean (SD)	6.3 (3.8)	6.1 (2.8)			
Actual value at week 35					
n	87	15			
Mean (SD)	5.1 (3.8)	5.2 (3.5)			
Change from baseline at week 35					
n	87	15			
Mean (SD)	-1.10 (2.81)	-0.73 (2.56)			
LS mean change (SE):	-1.10 (0.31)	-0.73 (0.74)	-0.37 (-1.94 ; 1.20)	-0.13 (-0.68, 0.43)	-
p-value			0.6430		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:45:05

TABLE 2.2.4.3: Change from baseline (ANCOVA) in NSC Sensory (paresthesia/hyper sensation) - ITT (as randomized) Population

Table page 7 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by NIS at baseline group					
< 50					
Baseline value					
n	87	17			
Mean (SD)	6.0 (3.7)	5.0 (3.3)			
Actual value at week 35					
n	86	13			
Mean (SD)	4.8 (3.8)	3.5 (2.8)			
Change from baseline at week 35					
n	86	13			
Mean (SD)	-1.26 (2.89)	-0.38 (2.73)			
LS mean change (SE):	-1.26 (0.31)	-0.38 (0.79)	-0.87 (-2.55 ; 0.81)	-0.30 (-0.90, 0.29)	0.7611
p-value			0.3066		
>=50					
Baseline value					
n	57	7			
Mean (SD)	6.9 (3.3)	7.8 (2.6)			
Actual value at week 35					
n	55	6			
Mean (SD)	6.3 (3.3)	7.8 (3.4)			
Change from baseline at week 35					
n	55	6			
Mean (SD)	-0.50 (2.75)	-0.08 (3.46)			
LS mean change (SE):	-0.50 (0.38)	-0.08 (1.17)	-0.42 (-2.84 ; 2.01)	-0.14 (-1.00, 0.72)	-
p-value			0.7346		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:45:05

TABLE 2.2.4.3: Change from baseline (ANCOVA) in NSC Sensory (paresthesia/hyper sensation) - ITT (as randomized) Population

Table page 8 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Previous treatment with Tetramer Stabilizer group					
yes					
Baseline value					
n	100	15			
Mean (SD)	6.5 (3.6)	5.5 (3.6)			
Actual value at week 35					
n	99	11			
Mean (SD)	5.4 (3.8)	4.8 (3.9)			
Change from baseline at week 35					
n	99	11			
Mean (SD)	-1.18 (3.02)	0.36 (3.32)			
LS mean change (SE):	-1.18 (0.29)	0.36 (0.86)	-1.54 (-3.33 ; 0.25)	-0.54 (-1.17, 0.10)	0.1117
p-value			0.0906		
no					
Baseline value					
n	44	9			
Mean (SD)	6.0 (3.6)	6.3 (2.9)			
Actual value at week 35					
n	42	8			
Mean (SD)	5.4 (3.4)	5.0 (3.4)			
Change from baseline at week 35					
n	42	8			
Mean (SD)	-0.45 (2.39)	-1.19 (2.00)			
LS mean change (SE):	-0.45 (0.44)	-1.19 (1.01)	0.74 (-1.43 ; 2.90)	0.25 (-0.52, 1.03)	-
p-value			0.5041		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:45:06

TABLE 2.2.4.3: Change from baseline (ANCOVA) in NSC Sensory (paresthesia/hyper sensation) - ITT (as randomized) Population

Table page 9 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by V30M Mutation group					
yes					
Baseline value					
n	85	16			
Mean (SD)	7.0 (3.5)	6.5 (3.5)			
Actual value at week 35					
n	83	12			
Mean (SD)	5.6 (3.7)	6.3 (3.7)			
Change from baseline at week 35					
n	83	12			
Mean (SD)	-1.41 (2.96)	0.54 (3.11)			
LS mean change (SE):	-1.41 (0.31)	0.54 (0.81)	-1.95 (-3.66 ; -0.24)	-0.69 (-1.31, -0.07)	0.0195
p-value			0.0257		
no					
Baseline value					
n	59	8			
Mean (SD)	5.5 (3.6)	4.5 (2.7)			
Actual value at week 35					
n	58	7			
Mean (SD)	5.0 (3.5)	2.4 (1.7)			
Change from baseline at week 35					
n	58	7			
Mean (SD)	-0.32 (2.59)	-1.71 (1.87)			
LS mean change (SE):	-0.32 (0.37)	-1.71 (1.06)	1.40 (-0.82 ; 3.61)	0.49 (-0.31, 1.30)	-
p-value			0.2156		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:45:06

TABLE 2.2.4.3: Change from baseline (ANCOVA) in NSC Sensory (paresthesia/hyper sensation) - ITT (as randomized) Population

Table page 10 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Disease Stage group					
Stage 1					
Baseline value					
n	115	18			
Mean (SD)	6.2 (3.7)	5.0 (3.2)			
Actual value at week 35					
n	113	14			
Mean (SD)	5.0 (3.7)	3.9 (3.1)			
Change from baseline at week 35					
n	113	14			
Mean (SD)	-1.16 (2.97)	-0.18 (2.74)			
LS mean change (SE):	-1.16 (0.27)	-0.18 (0.76)	-0.99 (-2.58 ; 0.61)	-0.34 (-0.91, 0.22)	0.3692
p-value			0.2241		
Stage 2					
Baseline value					
n	29	6			
Mean (SD)	7.0 (3.3)	8.2 (2.8)			
Actual value at week 35					
n	28	5			
Mean (SD)	6.9 (3.3)	7.6 (3.8)			
Change from baseline at week 35					
n	28	5			
Mean (SD)	-0.14 (2.18)	-0.60 (3.60)			
LS mean change (SE):	-0.14 (0.54)	-0.60 (1.27)	0.46 (-2.28 ; 3.19)	0.16 (-0.83, 1.15)	-
p-value			0.7415		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:45:06

TABLE 2.2.4.3: Change from baseline (ANCOVA) in NSC Sensory (paresthesia/hyper sensation) - ITT (as randomized) Population

Table page 11 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL					
yes					
Baseline value					
n	100	15			
Mean (SD)	6.5 (3.6)	5.5 (3.6)			
Actual value at week 35					
n	99	11			
Mean (SD)	5.4 (3.8)	4.8 (3.9)			
Change from baseline at week 35					
n	99	11			
Mean (SD)	-1.18 (3.02)	0.36 (3.32)			
LS mean change (SE):	-1.18 (0.29)	0.36 (0.86)	-1.54 (-3.33 ; 0.25)	-0.54 (-1.17, 0.10)	0.1117
p-value			0.0906		
no					
Baseline value					
n	44	9			
Mean (SD)	6.0 (3.6)	6.3 (2.9)			
Actual value at week 35					
n	42	8			
Mean (SD)	5.4 (3.4)	5.0 (3.4)			
Change from baseline at week 35					
n	42	8			
Mean (SD)	-0.45 (2.39)	-1.19 (2.00)			
LS mean change (SE):	-0.45 (0.44)	-1.19 (1.01)	0.74 (-1.43 ; 2.90)	0.25 (-0.52, 1.03)	-
p-value			0.5041		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:45:06

TABLE 2.2.4.3: Change from baseline (ANCOVA) in NSC Sensory (paresthesia/hyper sensation) - ITT (as randomized) Population

Table page 12 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis					
yes					
Baseline value					
n	39	7			
Mean (SD)	6.7 (3.7)	6.1 (3.2)			
Actual value at week 35					
n	38	7			
Mean (SD)	6.2 (3.9)	4.9 (3.5)			
Change from baseline at week 35					
n	38	7			
Mean (SD)	-0.36 (2.46)	-1.29 (2.88)			
LS mean change (SE):	-0.36 (0.46)	-1.29 (1.07)	0.93 (-1.38 ; 3.24)	0.32 (-0.51, 1.15)	0.1002
p-value			0.4273		
no					
Baseline value					
n	105	17			
Mean (SD)	6.3 (3.6)	5.7 (3.5)			
Actual value at week 35					
n	103	12			
Mean (SD)	5.1 (3.5)	4.9 (3.8)			
Change from baseline at week 35					
n	103	12			
Mean (SD)	-1.18 (2.97)	0.29 (2.84)			
LS mean change (SE):	-1.18 (0.28)	0.29 (0.82)	-1.48 (-3.19 ; 0.24)	-0.52 (-1.12, 0.09)	-
p-value			0.0906		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:45:06

TABLE 2.2.4.3: Change from baseline (ANCOVA) in NSC Sensory (paresthesia/hyper sensation) - ITT (as randomized) Population

Table page 13 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Cardiomyopathy					
yes					
Baseline value					
n	49	9			
Mean (SD)	6.4 (3.5)	5.8 (2.9)			
Actual value at week 35					
n	48	8			
Mean (SD)	6.2 (3.8)	4.8 (3.3)			
Change from baseline at week 35					
n	48	8			
Mean (SD)	-0.13 (2.45)	-1.25 (2.67)			
LS mean change (SE):	-0.13 (0.40)	-1.25 (0.99)	1.12 (-0.99 ; 3.24)	0.40 (-0.37, 1.17)	0.0375
p-value			0.2951		
no					
Baseline value					
n	95	15			
Mean (SD)	6.4 (3.7)	5.8 (3.7)			
Actual value at week 35					
n	93	11			
Mean (SD)	5.0 (3.5)	5.0 (3.9)			
Change from baseline at week 35					
n	93	11			
Mean (SD)	-1.39 (2.96)	0.41 (2.95)			
LS mean change (SE):	-1.39 (0.29)	0.41 (0.85)	-1.80 (-3.57 ; -0.04)	-0.64 (-1.28, 0.00)	-
p-value			0.0456		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:45:06

TABLE 2.2.5.1: Binary Outcome Analysis: NSC autonomic (gastrointestinal and urinary incontinence) achieving ≥ 1.8 improvement from baseline - ITT (as randomized) Population

Table page 1 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Overall								
ITT (as randomized) Population	144	19 (13.2%)	24	1 (4.2%)	3.167* (0.444, 22.569) p=0.2500	2.024 (0.225, 18.207) p=0.5292	1.7% (-23.6%, 27.0%) p=0.8965	--
Age group								
< 65 years	100	16 (16.0%)	16	1 (6.3%)	2.560 (0.364, 17.996) p=0.3448	2.857 (0.352, 23.184) p=0.3257	9.8% (9.8%, 9.8%) p=.	0.4695
≥ 65 years	44	3 (6.8%)	8	0 (0.0%)	1.400* (0.079, 24.827) p=0.8186	1.434* (0.068, 30.386) p=0.8171	6.8% (6.8%, 6.8%) p=.	
Sex group								
Male	100	13 (13.0%)	16	1 (6.3%)	2.080 (0.292, 14.830) p=0.4649	2.241 (0.273, 18.422) p=0.4527	6.4% (-10.7%, 23.5%) p=0.4612	0.8509
Female	44	6 (13.6%)	8	0 (0.0%)	2.600* (0.160, 42.161) p=0.5014	2.870* (0.147, 55.989) p=0.4868	15.4% (-54.8%, 85.6%) p=0.6671	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:45:10

TABLE 2.2.5.1: Binary Outcome Analysis: NSC autonomic (gastrointestinal and urinary incontinence) achieving ≥ 1.8 improvement from baseline - ITT (as randomized) Population

Table page 2 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Race group								
white	112	15 (13.4%)	19	1 (5.3%)	2.545 (0.357, 18.155) p=0.3515	2.784 (0.346, 22.410) p=0.3361	8.1% (-3.7%, 20.0%) p=0.1790	0.8218
other	30	4 (13.3%)	4	0 (0.0%)	1.452* (0.091, 23.047) p=0.7916	1.528* (0.070, 33.518) p=0.7878	13.3% (-79.9%, 106.5%) p=0.7792	
Region group								
North-America	21	2 (9.5%)	5	0 (0.0%)	1.364* (0.075, 24.760) p=0.8339	1.410* (0.059, 33.926) p=0.8324	11.5% (-77.4%, 100.4%) p=0.8000	0.5932
Europe	54	5 (9.3%)	10	1 (10.0%)	0.926 (0.121, 7.108) p=0.9410	0.918 (0.096, 8.815) p=0.9412	-0.7% (-24.2%, 22.8%) p=0.9531	
Rest of World	69	12 (17.4%)	9	0 (0.0%)	3.571* (0.229, 55.752) p=0.3639	4.130* (0.225, 75.734) p=0.3392	19.0% (-47.1%, 85.0%) p=0.5732	
Weight group								
< 65 kg	52	9 (17.3%)	4	0 (0.0%)	1.792* (0.121, 26.457) p=0.6709	1.966* (0.097, 39.671) p=0.6594	17.3% (17.3%, 17.3%) p=.	0.9689
≥ 65 kg	89	10 (11.2%)	19	0 (0.0%)	4.667* (0.285, 76.386) p=0.2801	5.151* (0.289, 91.755) p=0.2646	11.2% (11.2%, 11.2%) p=.	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:45:10

TABLE 2.2.5.1: Binary Outcome Analysis: NSC autonomic (gastrointestinal and urinary incontinence) achieving ≥ 1.8 improvement from baseline - ITT (as randomized) Population

Table page 3 of 5.

EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction	
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)		RD (95% CI)
NIS at baseline group								
< 50	87	10 (11.5%)	17	1 (5.9%)	1.954 (0.267, 14.278) p=0.5091	2.078 (0.248, 17.398) p=0.4999	5.3% (-11.3%, 22.0%) p=0.5294	0.7018
>=50	57	9 (15.8%)	7	0 (0.0%)	2.621* (0.168, 40.833) p=0.4917	2.938* (0.154, 55.910) p=0.4735	17.5% (-57.3%, 92.2%) p=0.6474	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group								
yes	100	14 (14.0%)	15	1 (6.7%)	2.100 (0.297, 14.832) p=0.4569	2.279 (0.277, 18.722) p=0.4433	7.3% (-7.0%, 21.7%) p=0.3162	0.9818
no	44	5 (11.4%)	9	0 (0.0%)	2.444* (0.147, 40.716) p=0.5334	2.646* (0.134, 52.108) p=0.5224	11.4% (-54.6%, 77.4%) p=0.7358	
V30M Mutation group								
yes	85	16 (18.8%)	16	0 (0.0%)	6.523* (0.411, 103.581) p=0.1837	7.835* (0.447, 137.383) p=0.1589	20.3% (-29.4%, 70.1%) p=0.4233	0.0425*
no	59	3 (5.1%)	8	1 (12.5%)	0.407 (0.048, 3.455) p=0.4099	0.375 (0.034, 4.116) p=0.4223	-7.1% (-33.9%, 19.8%) p=0.6054	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:45:10

TABLE 2.2.5.1: Binary Outcome Analysis: NSC autonomic (gastrointestinal and urinary incontinence) achieving ≥ 1.8 improvement from baseline - ITT (as randomized) Population

Table page 4 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Disease Stage group								
Stage 1	115	14 (12.2%)	18	1 (5.6%)	2.191 (0.307, 15.666) p=0.4344	2.356 (0.291, 19.105) p=0.4221	6.6% (6.6%, 6.6%) p=.	0.7264
Stage 2	29	5 (17.2%)	6	0 (0.0%)	2.567* (0.160, 41.195) p=0.5057	2.918* (0.142, 59.888) p=0.4873	17.2% (17.2%, 17.2%) p=.	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL								
yes	100	14 (14.0%)	15	1 (6.7%)	2.100 (0.297, 14.832) p=0.4569	2.279 (0.277, 18.722) p=0.4433	7.3% (-7.0%, 21.7%) p=0.3162	0.9818
no	44	5 (11.4%)	9	0 (0.0%)	2.444* (0.147, 40.716) p=0.5334	2.646* (0.134, 52.108) p=0.5224	11.4% (-54.6%, 77.4%) p=0.7358	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis								
yes	39	4 (10.3%)	7	1 (14.3%)	0.718 (0.094, 5.512) p=0.7500	0.686 (0.065, 7.235) p=0.7536	-4.0% (-31.6%, 23.6%) p=0.7749	0.2166
no	105	15 (14.3%)	17	0 (0.0%)	5.264* (0.329, 84.133) p=0.2402	5.994* (0.343, 104.913) p=0.2201	14.3% (-13.3%, 41.9%) p=0.3106	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:45:11

TABLE 2.2.5.1: Binary Outcome Analysis: NSC autonomic (gastrointestinal and urinary incontinence) achieving ≥ 1.8 improvement from baseline - ITT (as randomized) Population

Table page 5 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Cardiomyopathy								
yes	49	4 (8.2%)	9	1 (11.1%)	0.735 (0.092, 5.839) p=0.7707	0.711 (0.070, 7.213) p=0.7730	-2.8% (-28.1%, 22.4%) p=0.8275	0.1594
no	95	15 (15.8%)	15	0 (0.0%)	5.167* (0.325, 82.122) p=0.2446	5.969* (0.339, 105.080) p=0.2221	17.5% (-33.8%, 68.7%) p=0.5043	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:45:11

TABLE 2.2.5.2: Binary Outcome Analysis: NSC autonomic (gastrointestinal and urinary incontinence) with ≥ 1.8 deterioration from baseline to - ITT (as randomized) Population

Table page 1 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI) p=0.4266	OR (95% CI) p=0.4413	RD (95% CI) p=0.5426	
Overall								
ITT (as randomized) Population	144	15 (10.4%)	24	4 (16.7%)	0.667 (0.246, 1.809) p=0.4266	0.616 (0.179, 2.114) p=0.4413	-4.7% (-19.9%, 10.4%) p=0.5426	--
Age group								
< 65 years	100	9 (9.0%)	16	3 (18.8%)	0.480 (0.145, 1.586) p=0.2288	0.429 (0.103, 1.791) p=0.2455	-9.8% (-29.7%, 10.2%) p=0.3377	0.5357
≥ 65 years	44	6 (13.6%)	8	1 (12.5%)	1.091 (0.151, 7.889) p=0.9313	1.105 (0.115, 10.648) p=0.9310	1.1% (-23.9%, 26.2%) p=0.9292	
Sex group								
Male	100	9 (9.0%)	16	3 (18.8%)	0.480 (0.145, 1.586) p=0.2288	0.429 (0.103, 1.791) p=0.2455	-9.8% (-29.7%, 10.2%) p=0.3377	0.5357
Female	44	6 (13.6%)	8	1 (12.5%)	1.091 (0.151, 7.889) p=0.9313	1.105 (0.115, 10.648) p=0.9310	1.1% (-23.9%, 26.2%) p=0.9292	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:45:15

TABLE 2.2.5.2: Binary Outcome Analysis: NSC autonomic (gastrointestinal and urinary incontinence) with ≥ 1.8 deterioration from baseline to - ITT (as randomized) Population

Table page 2 of 5.

EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction	
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)		RD (95% CI)
Race group								
white	112	12 (10.7%)	19	2 (10.5%)	1.018 (0.247, 4.193) p=0.9805	1.020 (0.210, 4.966) p=0.9804	0.2% (-14.8%, 15.1%) p=0.9803	0.0966
other	30	3 (10.0%)	4	2 (50.0%)	0.200 (0.047, 0.856) p=0.0300	0.111 (0.011, 1.102) p=0.0605	-40.0% (-90.2%, 10.2%) p=0.1181	
Region group								
North-America	21	2 (9.5%)	5	0 (0.0%)	1.364* (0.075, 24.760) p=0.8339	1.410* (0.059, 33.926) p=0.8324	9.5% (9.5%, 9.5%) p=.	0.3404
Europe	54	6 (11.1%)	10	1 (10.0%)	1.111 (0.149, 8.264) p=0.9180	1.125 (0.121, 10.499) p=0.9177	1.1% (1.1%, 1.1%) p=.	
Rest of World	69	7 (10.1%)	9	3 (33.3%)	0.304 (0.095, 0.971) p=0.0445	0.226 (0.046, 1.108) p=0.0668	-23.2% (-23.2%, -23.2%) p=.	
Weight group								
< 65 kg	52	8 (15.4%)	4	1 (25.0%)	0.615 (0.100, 3.772) p=0.5997	0.545 (0.050, 5.925) p=0.6184	-9.6% (-53.2%, 33.9%) p=0.6652	0.9197
>= 65 kg	89	7 (7.9%)	19	3 (15.8%)	0.498 (0.142, 1.754) p=0.2778	0.455 (0.106, 1.950) p=0.2891	-7.9% (-25.2%, 9.4%) p=0.3700	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:45:15

TABLE 2.2.5.2: Binary Outcome Analysis: NSC autonomic (gastrointestinal and urinary incontinence) with ≥ 1.8 deterioration from baseline to - ITT (as randomized) Population

Table page 3 of 5.

EPLONTERSEN			INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
NIS at baseline group								
< 50	87	7 (8.0%)	17	1 (5.9%)	1.368 (0.180, 10.413) p=0.7623	1.400 (0.161, 12.175) p=0.7604	2.2% (-10.4%, 14.7%) p=0.7357	0.0953
>=50	57	8 (14.0%)	7	3 (42.9%)	0.327 (0.112, 0.955) p=0.0408	0.218 (0.041, 1.160) p=0.0741	-28.8% (-66.6%, 8.9%) p=0.1346	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group								
yes	100	10 (10.0%)	15	3 (20.0%)	0.500 (0.155, 1.612) p=0.2458	0.444 (0.107, 1.846) p=0.2643	-10.0% (-31.1%, 11.1%) p=0.3525	0.5310
no	44	5 (11.4%)	9	1 (11.1%)	1.023 (0.135, 7.739) p=0.9826	1.026 (0.105, 10.005) p=0.9826	0.3% (-22.3%, 22.8%) p=0.9825	
V30M Mutation group								
yes	85	9 (10.6%)	16	3 (18.8%)	0.565 (0.171, 1.861) p=0.3476	0.513 (0.122, 2.151) p=0.3615	-8.2% (-28.4%, 12.1%) p=0.4287	0.7216
no	59	6 (10.2%)	8	1 (12.5%)	0.814 (0.112, 5.916) p=0.8385	0.792 (0.083, 7.586) p=0.8400	-2.3% (-26.5%, 21.8%) p=0.8502	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:45:15

TABLE 2.2.5.2: Binary Outcome Analysis: NSC autonomic (gastrointestinal and urinary incontinence) with ≥ 1.8 deterioration from baseline to - ITT (as randomized) Population

Table page 4 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Disease Stage group								
Stage 1	115	9 (7.8%)	18	2 (11.1%)	0.704 (0.165, 3.001) p=0.6355	0.679 (0.134, 3.432) p=0.6398	-3.3% (-18.6%, 12.0%) p=0.6744	0.6387
Stage 2	29	6 (20.7%)	6	2 (33.3%)	0.621 (0.163, 2.364) p=0.4845	0.522 (0.076, 3.561) p=0.5067	-12.6% (-53.1%, 27.9%) p=0.5406	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL								
yes	100	10 (10.0%)	15	3 (20.0%)	0.500 (0.155, 1.612) p=0.2458	0.444 (0.107, 1.846) p=0.2643	-10.0% (-31.1%, 11.1%) p=0.3525	0.5310
no	44	5 (11.4%)	9	1 (11.1%)	1.023 (0.135, 7.739) p=0.9826	1.026 (0.105, 10.005) p=0.9826	0.3% (-22.3%, 22.8%) p=0.9825	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis								
yes	39	4 (10.3%)	7	2 (28.6%)	0.359 (0.081, 1.600) p=0.1791	0.286 (0.041, 1.986) p=0.2054	-18.3% (-53.1%, 16.5%) p=0.3022	0.3529
no	105	11 (10.5%)	17	2 (11.8%)	0.890 (0.216, 3.672) p=0.8725	0.878 (0.177, 4.356) p=0.8732	-1.3% (-17.7%, 15.1%) p=0.8776	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:45:15

TABLE 2.2.5.2: Binary Outcome Analysis: NSC autonomic (gastrointestinal and urinary incontinence) with ≥ 1.8 deterioration from baseline to - ITT (as randomized) Population

Table page 5 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Cardiomyopathy								
yes	49	7 (14.3%)	9	2 (22.2%)	0.643 (0.158, 2.611) p=0.5367	0.583 (0.100, 3.402) p=0.5491	-7.9% (-36.8%, 20.9%) p=0.5901	0.8422
no	95	8 (8.4%)	15	2 (13.3%)	0.632 (0.148, 2.694) p=0.5347	0.598 (0.114, 3.129) p=0.5423	-4.9% (-23.0%, 13.2%) p=0.5945	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:45:16

TABLE 2.2.5.3: Change from baseline (ANCOVA) in NSC autonomic (gastrointestinal and urinary incontinence) - ITT (as randomized) Population

Table page 1 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Overall					
Baseline value					
n	144	24			
Mean (SD)	1.6 (2.4)	1.1 (1.5)			
Actual value at week 35					
n	141	19			
Mean (SD)	1.5 (2.2)	1.6 (1.8)			
Change from baseline at week 35					
n	141	19			
Mean (SD)	-0.09 (1.69)	0.39 (1.09)			
LS mean change (SE):	-0.04 (0.15)	0.31 (0.35)	-0.35 (-1.07 ; 0.37)	-0.20 (-0.68, 0.29)	-
p-value			0.3386		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:45:18

TABLE 2.2.5.3: Change from baseline (ANCOVA) in NSC autonomic (gastrointestinal and urinary incontinence) - ITT (as randomized) Population

Table page 2 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Age group					
< 65 years					
Baseline value					
n	100	16			
Mean (SD)	2.0 (2.6)	1.2 (1.6)			
Actual value at week 35					
n	98	12			
Mean (SD)	1.8 (2.3)	1.7 (1.9)			
Change from baseline at week 35					
n	98	12			
Mean (SD)	-0.17 (1.79)	0.38 (1.19)			
LS mean change (SE):	-0.17 (0.17)	0.38 (0.47)	-0.54 (-1.53 ; 0.44)	-0.33 (-0.94, 0.28)	0.8033
p-value			0.2788		
>= 65 years					
Baseline value					
n	44	8			
Mean (SD)	0.7 (1.4)	0.9 (1.2)			
Actual value at week 35					
n	43	7			
Mean (SD)	0.8 (1.5)	1.4 (1.7)			
Change from baseline at week 35					
n	43	7			
Mean (SD)	0.09 (1.42)	0.43 (0.98)			
LS mean change (SE):	0.09 (0.25)	0.43 (0.62)	-0.34 (-1.65 ; 0.98)	-0.20 (-1.02, 0.62)	-
p-value			0.6152		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:45:18

TABLE 2.2.5.3: Change from baseline (ANCOVA) in NSC autonomic (gastrointestinal and urinary incontinence) - ITT (as randomized) Population

Table page 3 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Sex group					
Male					
Baseline value					
n	100	16			
Mean (SD)	1.6 (2.4)	1.3 (1.7)			
Actual value at week 35					
n	98	12			
Mean (SD)	1.4 (2.0)	2.1 (2.0)			
Change from baseline at week 35					
n	98	12			
Mean (SD)	-0.12 (1.66)	0.54 (1.20)			
LS mean change (SE):	-0.12 (0.17)	0.54 (0.47)	-0.66 (-1.65 ; 0.33)	-0.40 (-1.01, 0.21)	0.5554
p-value			0.1900		
Female					
Baseline value					
n	44	8			
Mean (SD)	1.8 (2.4)	0.6 (0.9)			
Actual value at week 35					
n	43	7			
Mean (SD)	1.7 (2.5)	0.7 (1.0)			
Change from baseline at week 35					
n	43	7			
Mean (SD)	-0.02 (1.75)	0.14 (0.90)			
LS mean change (SE):	-0.02 (0.25)	0.14 (0.62)	-0.17 (-1.48 ; 1.15)	-0.10 (-0.92, 0.72)	-
p-value			0.8037		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:45:18

TABLE 2.2.5.3: Change from baseline (ANCOVA) in NSC autonomic (gastrointestinal and urinary incontinence) - ITT (as randomized) Population

Table page 4 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Race group					
white					
Baseline value					
n	112	19			
Mean (SD)	1.7 (2.4)	1.1 (1.5)			
Actual value at week 35					
n	109	15			
Mean (SD)	1.6 (2.3)	1.3 (1.7)			
Change from baseline at week 35					
n	109	15			
Mean (SD)	-0.12 (1.50)	0.17 (1.03)			
LS mean change (SE):	-0.12 (0.16)	0.17 (0.42)	-0.29 (-1.18 ; 0.60)	-0.18 (-0.72, 0.37)	0.3478
p-value			0.5212		
other					
Baseline value					
n	30	4			
Mean (SD)	1.2 (2.1)	1.3 (1.5)			
Actual value at week 35					
n	30	4			
Mean (SD)	1.2 (1.8)	2.5 (2.1)			
Change from baseline at week 35					
n	30	4			
Mean (SD)	0.03 (2.30)	1.25 (0.96)			
LS mean change (SE):	0.03 (0.30)	1.25 (0.82)	-1.22 (-2.94 ; 0.51)	-0.72 (-1.82, 0.38)	-
p-value			0.1656		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:45:18

TABLE 2.2.5.3: Change from baseline (ANCOVA) in NSC autonomic (gastrointestinal and urinary incontinence) - ITT (as randomized) Population

Table page 5 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Region group					
North-America					
Baseline value					
n	21	5			
Mean (SD)	1.6 (2.6)	1.2 (1.1)			
Actual value at week 35					
n	21	5			
Mean (SD)	1.4 (2.9)	1.2 (1.3)			
Change from baseline at week 35					
n	21	5			
Mean (SD)	-0.14 (1.30)	0.00 (0.71)			
LS mean change (SE):	-0.14 (0.36)	0.00 (0.73)	-0.14 (-1.76 ; 1.47)	-0.08 (-1.11, 0.94)	0.5634
p-value			0.8613		
Europe					
Baseline value					
n	54	10			
Mean (SD)	1.4 (2.3)	1.0 (1.9)			
Actual value at week 35					
n	52	6			
Mean (SD)	1.3 (2.0)	1.5 (2.3)			
Change from baseline at week 35					
n	52	6			
Mean (SD)	0.06 (1.37)	0.17 (1.33)			
LS mean change (SE):	0.06 (0.23)	0.17 (0.67)	-0.11 (-1.51 ; 1.29)	-0.07 (-0.93, 0.80)	-
p-value			0.8778		
Rest of World					
Baseline value					
n	69	9			
Mean (SD)	1.8 (2.3)	1.1 (1.1)			
Actual value at week 35					
n	68	8			
Mean (SD)	1.7 (2.1)	1.9 (1.8)			
Change from baseline at week 35					
n	68	8			
Mean (SD)	-0.18 (1.99)	0.81 (1.07)			
LS mean change (SE):	-0.18 (0.20)	0.81 (0.58)	-1.00 (-2.21 ; 0.22)	-0.60 (-1.35, 0.15)	-
p-value			0.1063		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:45:18

TABLE 2.2.5.3: Change from baseline (ANCOVA) in NSC autonomic (gastrointestinal and urinary incontinence) - ITT (as randomized) Population

Table page 6 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Weight group					
< 65 kg					
Baseline value					
n	52	4			
Mean (SD)	2.6 (2.8)	2.0 (2.8)			
Actual value at week 35					
n	51	3			
Mean (SD)	2.5 (2.7)	3.3 (2.3)			
Change from baseline at week 35					
n	51	3			
Mean (SD)	0.00 (1.79)	0.67 (1.15)			
LS mean change (SE):	-0.00 (0.23)	0.67 (0.95)	-0.67 (-2.60 ; 1.27)	-0.40 (-1.59, 0.80)	0.9831
p-value			0.4966		
>= 65 kg					
Baseline value					
n	89	19			
Mean (SD)	1.1 (1.9)	0.8 (1.0)			
Actual value at week 35					
n	87	15			
Mean (SD)	1.0 (1.5)	1.3 (1.6)			
Change from baseline at week 35					
n	87	15			
Mean (SD)	-0.14 (1.66)	0.50 (0.94)			
LS mean change (SE):	-0.14 (0.18)	0.50 (0.43)	-0.64 (-1.55 ; 0.27)	-0.39 (-0.95, 0.17)	-
p-value			0.1641		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:45:18

TABLE 2.2.5.3: Change from baseline (ANCOVA) in NSC autonomic (gastrointestinal and urinary incontinence) - ITT (as randomized) Population

Table page 7 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by NIS at baseline group					
< 50					
Baseline value					
n	87	17			
Mean (SD)	1.5 (2.1)	1.0 (1.6)			
Actual value at week 35					
n	86	13			
Mean (SD)	1.4 (2.2)	1.3 (1.8)			
Change from baseline at week 35					
n	86	13			
Mean (SD)	-0.10 (1.30)	0.08 (0.95)			
LS mean change (SE):	-0.10 (0.18)	0.08 (0.45)	-0.18 (-1.13 ; 0.78)	-0.11 (-0.70, 0.48)	0.2520
p-value			0.7177		
>=50					
Baseline value					
n	57	7			
Mean (SD)	1.8 (2.7)	1.2 (1.2)			
Actual value at week 35					
n	55	6			
Mean (SD)	1.6 (2.2)	2.2 (1.9)			
Change from baseline at week 35					
n	55	6			
Mean (SD)	-0.07 (2.17)	1.08 (1.11)			
LS mean change (SE):	-0.07 (0.22)	1.08 (0.67)	-1.16 (-2.54 ; 0.23)	-0.70 (-1.57, 0.17)	-
p-value			0.1011		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:45:18

TABLE 2.2.5.3: Change from baseline (ANCOVA) in NSC autonomic (gastrointestinal and urinary incontinence) - ITT (as randomized) Population

Table page 8 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Previous treatment with Tetramer Stabilizer group					
yes					
Baseline value					
n	100	15			
Mean (SD)	1.6 (2.3)	1.3 (1.7)			
Actual value at week 35					
n	99	11			
Mean (SD)	1.5 (2.0)	2.1 (2.1)			
Change from baseline at week 35					
n	99	11			
Mean (SD)	-0.12 (1.84)	0.36 (1.29)			
LS mean change (SE):	-0.12 (0.16)	0.36 (0.49)	-0.48 (-1.51 ; 0.55)	-0.29 (-0.92, 0.34)	0.9820
p-value			0.3582		
no					
Baseline value					
n	44	9			
Mean (SD)	1.8 (2.6)	0.6 (0.9)			
Actual value at week 35					
n	42	8			
Mean (SD)	1.6 (2.5)	0.9 (1.1)			
Change from baseline at week 35					
n	42	8			
Mean (SD)	-0.02 (1.25)	0.44 (0.82)			
LS mean change (SE):	-0.02 (0.25)	0.44 (0.58)	-0.46 (-1.71 ; 0.79)	-0.28 (-1.05, 0.50)	-
p-value			0.4665		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:45:19

TABLE 2.2.5.3: Change from baseline (ANCOVA) in NSC autonomic (gastrointestinal and urinary incontinence) - ITT (as randomized) Population

Table page 9 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by V30M Mutation group					
yes					
Baseline value					
n	85	16			
Mean (SD)	1.9 (2.3)	1.1 (1.7)			
Actual value at week 35					
n	83	12			
Mean (SD)	1.6 (2.0)	2.0 (2.0)			
Change from baseline at week 35					
n	83	12			
Mean (SD)	-0.31 (1.78)	0.63 (0.93)			
LS mean change (SE):	-0.31 (0.18)	0.62 (0.47)	-0.94 (-1.92 ; 0.05)	-0.58 (-1.20, 0.04)	0.1535
p-value			0.0619		
no					
Baseline value					
n	59	8			
Mean (SD)	1.3 (2.4)	1.0 (1.1)			
Actual value at week 35					
n	58	7			
Mean (SD)	1.4 (2.3)	0.9 (1.2)			
Change from baseline at week 35					
n	58	7			
Mean (SD)	0.23 (1.49)	0.00 (1.29)			
LS mean change (SE):	0.23 (0.21)	0.00 (0.61)	0.23 (-1.04 ; 1.51)	0.14 (-0.66, 0.94)	-
p-value			0.7192		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:45:19

TABLE 2.2.5.3: Change from baseline (ANCOVA) in NSC autonomic (gastrointestinal and urinary incontinence) - ITT (as randomized) Population

Table page 10 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Disease Stage group					
Stage 1					
Baseline value					
n	115	18			
Mean (SD)	1.7 (2.4)	1.2 (1.5)			
Actual value at week 35					
n	113	14			
Mean (SD)	1.5 (2.2)	1.5 (1.8)			
Change from baseline at week 35					
n	113	14			
Mean (SD)	-0.10 (1.45)	0.21 (1.05)			
LS mean change (SE):	-0.10 (0.15)	0.21 (0.44)	-0.32 (-1.23 ; 0.60)	-0.19 (-0.75, 0.37)	0.5012
p-value			0.4961		
Stage 2					
Baseline value					
n	29	6			
Mean (SD)	1.5 (2.4)	0.8 (1.3)			
Actual value at week 35					
n	28	5			
Mean (SD)	1.5 (1.9)	1.8 (1.9)			
Change from baseline at week 35					
n	28	5			
Mean (SD)	-0.04 (2.45)	0.90 (1.14)			
LS mean change (SE):	-0.04 (0.31)	0.90 (0.73)	-0.94 (-2.50 ; 0.63)	-0.56 (-1.56, 0.44)	-
p-value			0.2403		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:45:19

TABLE 2.2.5.3: Change from baseline (ANCOVA) in NSC autonomic (gastrointestinal and urinary incontinence) - ITT (as randomized) Population

Table page 11 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL					
yes					
Baseline value					
n	100	15			
Mean (SD)	1.6 (2.3)	1.3 (1.7)			
Actual value at week 35					
n	99	11			
Mean (SD)	1.5 (2.0)	2.1 (2.1)			
Change from baseline at week 35					
n	99	11			
Mean (SD)	-0.12 (1.84)	0.36 (1.29)			
LS mean change (SE):	-0.12 (0.16)	0.36 (0.49)	-0.48 (-1.51 ; 0.55)	-0.29 (-0.92, 0.34)	0.9820
p-value			0.3582		
no					
Baseline value					
n	44	9			
Mean (SD)	1.8 (2.6)	0.6 (0.9)			
Actual value at week 35					
n	42	8			
Mean (SD)	1.6 (2.5)	0.9 (1.1)			
Change from baseline at week 35					
n	42	8			
Mean (SD)	-0.02 (1.25)	0.44 (0.82)			
LS mean change (SE):	-0.02 (0.25)	0.44 (0.58)	-0.46 (-1.71 ; 0.79)	-0.28 (-1.05, 0.50)	-
p-value			0.4665		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:45:19

TABLE 2.2.5.3: Change from baseline (ANCOVA) in NSC autonomic (gastrointestinal and urinary incontinence) - ITT (as randomized) Population

Table page 12 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis					
yes					
Baseline value					
n	39	7			
Mean (SD)	1.5 (2.7)	1.0 (1.3)			
Actual value at week 35					
n	38	7			
Mean (SD)	1.3 (2.3)	1.7 (1.8)			
Change from baseline at week 35					
n	38	7			
Mean (SD)	-0.03 (1.50)	0.71 (1.38)			
LS mean change (SE):	-0.03 (0.27)	0.71 (0.62)	-0.74 (-2.07 ; 0.59)	-0.44 (-1.28, 0.39)	0.6163
p-value			0.2728		
no					
Baseline value					
n	105	17			
Mean (SD)	1.7 (2.3)	1.1 (1.6)			
Actual value at week 35					
n	103	12			
Mean (SD)	1.6 (2.1)	1.5 (1.9)			
Change from baseline at week 35					
n	103	12			
Mean (SD)	-0.11 (1.75)	0.21 (0.89)			
LS mean change (SE):	-0.11 (0.16)	0.21 (0.47)	-0.32 (-1.31 ; 0.67)	-0.19 (-0.80, 0.41)	-
p-value			0.5224		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:45:19

TABLE 2.2.5.3: Change from baseline (ANCOVA) in NSC autonomic (gastrointestinal and urinary incontinence) - ITT (as randomized) Population

Table page 13 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Cardiomyopathy					
yes					
Baseline value					
n	49	9			
Mean (SD)	1.5 (2.5)	0.8 (1.2)			
Actual value at week 35					
n	48	8			
Mean (SD)	1.5 (2.4)	1.5 (1.8)			
Change from baseline at week 35					
n	48	8			
Mean (SD)	0.15 (1.50)	0.63 (1.30)			
LS mean change (SE):	0.15 (0.24)	0.62 (0.58)	-0.48 (-1.71 ; 0.75)	-0.29 (-1.06, 0.48)	0.9585
p-value			0.4424		
no					
Baseline value					
n	95	15			
Mean (SD)	1.7 (2.3)	1.2 (1.6)			
Actual value at week 35					
n	93	11			
Mean (SD)	1.5 (2.0)	1.6 (1.9)			
Change from baseline at week 35					
n	93	11			
Mean (SD)	-0.21 (1.77)	0.23 (0.93)			
LS mean change (SE):	-0.21 (0.17)	0.23 (0.49)	-0.44 (-1.46 ; 0.59)	-0.27 (-0.90, 0.37)	-
p-value			0.4016		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:45:19

TABLE 2.2.6.1: Binary Outcome Analysis: NSC autonomic (non-GI/non-urinary incontinence) achieving >= Men: 2.25 Women: 1.35 improvement from - ITT (as randomized) Population

Table page 1 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI) p=0.6737	OR (95% CI) p=0.7708	RD (95% CI) p=0.3950	
Overall								
ITT (as randomized) Population	144	14 (9.7%)	24	3 (12.5%)	0.778* (0.241, 2.505) p=0.6737	0.817 (0.210, 3.182) p=0.7708	-6.1% (-20.1%, 7.9%) p=0.3950	--
Age group								
< 65 years	100	9 (9.0%)	16	2 (12.5%)	0.720 (0.171, 3.034) p=0.6544	0.692 (0.135, 3.541) p=0.6588	-3.5% (-20.6%, 13.6%) p=0.6891	0.8826
>= 65 years	44	5 (11.4%)	8	1 (12.5%)	0.909 (0.122, 6.788) p=0.9260	0.897 (0.091, 8.887) p=0.9263	-1.1% (-25.9%, 23.6%) p=0.9283	
Sex group								
Male	100	10 (10.0%)	16	1 (6.3%)	1.600 (0.219, 11.667) p=0.6429	1.667 (0.199, 13.984) p=0.6379	3.8% (-9.5%, 17.0%) p=0.5788	0.2136
Female	44	4 (9.1%)	8	2 (25.0%)	0.364 (0.079, 1.664) p=0.1924	0.300 (0.045, 2.010) p=0.2147	-15.9% (-47.1%, 15.3%) p=0.3174	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:45:23

TABLE 2.2.6.1: Binary Outcome Analysis: NSC autonomic (non-GI/non-urinary incontinence) achieving >= Men: 2.25 Women: 1.35 improvement from - ITT (as randomized) Population

Table page 2 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Race group								
white	112	12 (10.7%)	19	3 (15.8%)	0.679 (0.211, 2.182) p=0.5152	0.640 (0.162, 2.521) p=0.5234	-5.1% (-22.4%, 12.3%) p=0.5668	0.8505
other	30	2 (6.7%)	4	0 (0.0%)	0.806* (0.045, 14.449) p=0.8838	0.789* (0.032, 19.271) p=0.8846	6.7% (-98.5%, 111.8%) p=0.9011	
Region group								
North-America	21	1 (4.8%)	5	1 (20.0%)	0.238 (0.018, 3.188) p=0.2783	0.200 (0.010, 3.908) p=0.2886	-15.2% (-51.5%, 21.0%) p=0.4097	0.6868
Europe	54	6 (11.1%)	10	1 (10.0%)	1.111 (0.149, 8.264) p=0.9180	1.125 (0.121, 10.499) p=0.9177	1.1% (-19.3%, 21.5%) p=0.9150	
Rest of World	69	7 (10.1%)	9	1 (11.1%)	0.913 (0.126, 6.592) p=0.9281	0.903 (0.098, 8.324) p=0.9284	-1.0% (-22.7%, 20.8%) p=0.9306	
Weight group								
< 65 kg	52	7 (13.5%)	4	1 (25.0%)	0.538 (0.086, 3.363) p=0.5078	0.467 (0.042, 5.140) p=0.5335	-11.5% (-55.0%, 31.9%) p=0.6026	0.6769
>= 65 kg	89	7 (7.9%)	19	2 (10.5%)	0.747 (0.168, 3.320) p=0.7017	0.726 (0.139, 3.801) p=0.7042	-2.7% (-17.6%, 12.2%) p=0.7261	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:45:24

TABLE 2.2.6.1: Binary Outcome Analysis: NSC autonomic (non-GI/non-urinary incontinence) achieving >= Men: 2.25 Women: 1.35 improvement from - ITT (as randomized) Population

Table page 3 of 5.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
NIS at baseline group									
< 50	87	9 (10.3%)	17	2 (11.8%)	0.879 (0.208, 3.716) p=0.8612	0.865 (0.170, 4.411) p=0.8619	-1.4% (-18.0%, 15.2%) p=0.8669	0.7958	
>=50	57	5 (8.8%)	7	1 (14.3%)	0.614 (0.083, 4.530) p=0.6324	0.577 (0.057, 5.797) p=0.6403	-5.5% (-32.5%, 21.4%) p=0.6883		
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	10 (10.0%)	15	1 (6.7%)	1.500 (0.207, 10.893) p=0.6886	1.556 (0.185, 13.108) p=0.6845	3.3% (-10.6%, 17.3%) p=0.6390	0.2785	
no	44	4 (9.1%)	9	2 (22.2%)	0.409 (0.088, 1.905) p=0.2548	0.350 (0.054, 2.289) p=0.2732	-13.1% (-41.6%, 15.3%) p=0.3658		
V30M Mutation group									
yes	85	9 (10.6%)	16	2 (12.5%)	0.847 (0.201, 3.561) p=0.8208	0.829 (0.162, 4.251) p=0.8220	-1.9% (-19.4%, 15.6%) p=0.8302	0.8907	
no	59	5 (8.5%)	8	1 (12.5%)	0.678 (0.090, 5.091) p=0.7055	0.648 (0.066, 6.380) p=0.7102	-4.0% (-28.0%, 20.0%) p=0.7423		

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:45:24

TABLE 2.2.6.1: Binary Outcome Analysis: NSC autonomic (non-GI/non-urinary incontinence) achieving >= Men: 2.25 Women: 1.35 improvement from - ITT (as randomized) Population

Table page 4 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Disease Stage group								
Stage 1	115	10 (8.7%)	18	2 (11.1%)	0.783 (0.186, 3.285) p=0.7377	0.762 (0.153, 3.799) p=0.7401	-2.4% (-17.8%, 13.0%) p=0.7586	0.9736
Stage 2	29	4 (13.8%)	6	1 (16.7%)	0.828 (0.111, 6.160) p=0.8534	0.800 (0.073, 8.752) p=0.8549	-2.9% (-35.2%, 29.5%) p=0.8618	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL								
yes	100	10 (10.0%)	15	1 (6.7%)	1.500 (0.207, 10.893) p=0.6886	1.556 (0.185, 13.108) p=0.6845	3.3% (-10.6%, 17.3%) p=0.6390	0.2785
no	44	4 (9.1%)	9	2 (22.2%)	0.409 (0.088, 1.905) p=0.2548	0.350 (0.054, 2.289) p=0.2732	-13.1% (-41.6%, 15.3%) p=0.3658	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis								
yes	39	4 (10.3%)	7	0 (0.0%)	1.800* (0.107, 30.241) p=0.6830	1.901* (0.092, 39.199) p=0.6773	10.3% (10.3%, 10.3%) p=.	0.3845
no	105	10 (9.5%)	17	3 (17.6%)	0.540 (0.165, 1.764) p=0.3073	0.491 (0.120, 2.006) p=0.3220	-8.1% (-8.1%, -8.1%) p=.	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:45:24

TABLE 2.2.6.1: Binary Outcome Analysis: NSC autonomic (non-GI/non-urinary incontinence) achieving >= Men: 2.25 Women: 1.35 improvement from - ITT (as randomized) Population

Table page 5 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Cardiomyopathy								
yes	49	5 (10.2%)	9	0 (0.0%)	2.200* (0.132, 36.700) p=0.5829	2.348* (0.119, 46.168) p=0.5743	12.1% (-53.9%, 78.2%) p=0.7189	0.2465
no	95	9 (9.5%)	15	3 (20.0%)	0.474 (0.144, 1.554) p=0.2176	0.419 (0.099, 1.766) p=0.2357	-10.0% (-32.4%, 12.4%) p=0.3809	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:45:24

TABLE 2.2.6.2: Binary Outcome Analysis: NSC autonomic (non-GI/non-urinary incontinence) with >= Men: 2.25 Women: 1.35 deterioration from bas - ITT (as randomized) Population

Table page 1 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Overall								
ITT (as randomized) Population	144	22 (15.3%)	24	4 (16.7%)	0.783 (0.308, 1.990) p=0.6071	0.704 (0.204, 2.425) p=0.5780	-1.9% (-22.9%, 19.0%) p=0.8553	--
Age group								
< 65 years	100	14 (14.0%)	16	2 (12.5%)	1.120 (0.281, 4.472) p=0.8725	1.140 (0.233, 5.564) p=0.8717	1.5% (-16.1%, 19.1%) p=0.8671	0.6458
>= 65 years	44	8 (18.2%)	8	2 (25.0%)	0.727 (0.188, 2.817) p=0.6448	0.667 (0.113, 3.930) p=0.6542	-6.8% (-38.9%, 25.3%) p=0.6772	
Sex group								
Male	100	19 (19.0%)	16	3 (18.8%)	1.013 (0.338, 3.036) p=0.9811	1.016 (0.263, 3.925) p=0.9811	0.2% (-20.4%, 20.9%) p=0.9810	0.7249
Female	44	3 (6.8%)	8	1 (12.5%)	0.545 (0.065, 4.609) p=0.5778	0.512 (0.046, 5.651) p=0.5849	-5.7% (-29.8%, 18.4%) p=0.6440	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:45:28

TABLE 2.2.6.2: Binary Outcome Analysis: NSC autonomic (non-GI/non-urinary incontinence) with >= Men: 2.25 Women: 1.35 deterioration from bas - ITT (as randomized) Population

Table page 2 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Race group								
white	112	16 (14.3%)	19	4 (21.1%)	0.679 (0.254, 1.811) p=0.4389	0.625 (0.184, 2.124) p=0.4514	-6.8% (-6.8%, -6.8%) p=.	0.3988
other	30	6 (20.0%)	4	0 (0.0%)	2.097* (0.139, 31.732) p=0.5933	2.388* (0.113, 50.269) p=0.5756	20.0% (20.0%, 20.0%) p=.	
Region group								
North-America	21	6 (28.6%)	5	1 (20.0%)	1.429 (0.218, 9.352) p=0.7099	1.600 (0.147, 17.411) p=0.6996	8.6% (-31.5%, 48.6%) p=0.6747	0.7067
Europe	54	7 (13.0%)	10	1 (10.0%)	1.296 (0.178, 9.423) p=0.7976	1.340 (0.147, 12.260) p=0.7953	3.0% (-17.7%, 23.6%) p=0.7784	
Rest of World	69	9 (13.0%)	9	2 (22.2%)	0.587 (0.150, 2.300) p=0.4445	0.525 (0.094, 2.934) p=0.4629	-9.2% (-37.5%, 19.1%) p=0.5250	
Weight group								
< 65 kg	52	7 (13.5%)	4	0 (0.0%)	1.415* (0.094, 21.308) p=0.8019	1.484* (0.072, 30.464) p=0.7981	13.5% (13.5%, 13.5%) p=.	0.6555
>= 65 kg	89	15 (16.9%)	19	4 (21.1%)	0.801 (0.299, 2.145) p=0.6582	0.760 (0.221, 2.613) p=0.6633	-4.2% (-4.2%, -4.2%) p=.	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:45:28

TABLE 2.2.6.2: Binary Outcome Analysis: NSC autonomic (non-GI/non-urinary incontinence) with >= Men: 2.25 Women: 1.35 deterioration from bas - ITT (as randomized) Population

Table page 3 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
NIS at baseline group								
< 50	87	13 (14.9%)	17	2 (11.8%)	1.270 (0.315, 5.125) p=0.7369	1.318 (0.269, 6.453) p=0.7337	3.2% (-13.9%, 20.2%) p=0.7149	0.3910
>=50	57	9 (15.8%)	7	2 (28.6%)	0.553 (0.148, 2.060) p=0.3770	0.469 (0.078, 2.801) p=0.4061	-12.8% (-47.6%, 22.0%) p=0.4713	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group								
yes	100	14 (14.0%)	15	4 (26.7%)	0.525 (0.199, 1.384) p=0.1928	0.448 (0.125, 1.604) p=0.2171	-12.7% (-36.1%, 10.7%) p=0.2885	0.0992
no	44	8 (18.2%)	9	0 (0.0%)	3.778* (0.237, 60.206) p=0.3467	4.425* (0.234, 83.708) p=0.3215	18.2% (-48.1%, 84.5%) p=0.5910	
V30M Mutation group								
yes	85	10 (11.8%)	16	4 (25.0%)	0.471 (0.168, 1.317) p=0.1512	0.400 (0.108, 1.482) p=0.1704	-13.2% (-35.5%, 9.1%) p=0.2446	0.0892
no	59	12 (20.3%)	8	0 (0.0%)	3.750* (0.243, 57.989) p=0.3442	4.474* (0.241, 82.900) p=0.3145	20.3% (-2.0%, 42.6%) p=0.0738	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:45:28

TABLE 2.2.6.2: Binary Outcome Analysis: NSC autonomic (non-GI/non-urinary incontinence) with >= Men: 2.25 Women: 1.35 deterioration from bas - ITT (as randomized) Population

Table page 4 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Disease Stage group								
Stage 1	115	15 (13.0%)	18	3 (16.7%)	0.783 (0.251, 2.436) p=0.6723	0.750 (0.194, 2.902) p=0.6769	-3.6% (-21.9%, 14.7%) p=0.6977	0.5964
Stage 2	29	7 (24.1%)	6	1 (16.7%)	1.448 (0.216, 9.702) p=0.7027	1.591 (0.158, 16.017) p=0.6935	7.5% (-26.2%, 41.1%) p=0.6634	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL								
yes	100	14 (14.0%)	15	4 (26.7%)	0.525 (0.199, 1.384) p=0.1928	0.448 (0.125, 1.604) p=0.2171	-12.7% (-36.1%, 10.7%) p=0.2885	0.0992
no	44	8 (18.2%)	9	0 (0.0%)	3.778* (0.237, 60.206) p=0.3467	4.425* (0.234, 83.708) p=0.3215	18.2% (-48.1%, 84.5%) p=0.5910	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis								
yes	39	10 (25.6%)	7	1 (14.3%)	1.795 (0.271, 11.900) p=0.5445	2.069 (0.221, 19.351) p=0.5239	11.4% (-18.0%, 40.7%) p=0.4478	0.3744
no	105	12 (11.4%)	17	3 (17.6%)	0.648 (0.204, 2.059) p=0.4617	0.602 (0.151, 2.404) p=0.4726	-6.2% (-25.3%, 12.9%) p=0.5238	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:45:29

TABLE 2.2.6.2: Binary Outcome Analysis: NSC autonomic (non-GI/non-urinary incontinence) with >= Men: 2.25 Women: 1.35 deterioration from bas - ITT (as randomized) Population

Table page 5 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Cardiomyopathy								
yes	49	12 (24.5%)	9	1 (11.1%)	2.204 (0.326, 14.917) p=0.4179	2.595 (0.294, 22.917) p=0.3910	13.4% (-10.4%, 37.2%) p=0.2706	0.2020
no	95	10 (10.5%)	15	3 (20.0%)	0.526 (0.163, 1.695) p=0.2821	0.471 (0.113, 1.956) p=0.2998	-9.5% (-30.6%, 11.7%) p=0.3803	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:45:29

TABLE 2.2.6.3: Change from baseline (ANCOVA) in NSC autonomic (non-GI/non-urinary incontinence) - ITT (as randomized) Population

Table page 1 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Overall					
Baseline value					
n	144	24			
Mean (SD)	3.7 (3.2)	4.2 (2.9)			
Actual value at week 35					
n	141	19			
Mean (SD)	4.1 (3.1)	4.4 (3.8)			
Change from baseline at week 35					
n	141	19			
Mean (SD)	0.46 (2.63)	0.34 (2.03)			
LS mean change (SE):	0.68 (0.24)	0.63 (0.55)	0.04 (-1.10 ; 1.18)	0.01 (-0.47, 0.50)	-
p-value			0.9427		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:45:31

TABLE 2.2.6.3: Change from baseline (ANCOVA) in NSC autonomic (non-GI/non-urinary incontinence) - ITT (as randomized) Population

Table page 2 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Age group					
< 65 years					
Baseline value					
n	100	16			
Mean (SD)	4.2 (3.3)	4.0 (3.3)			
Actual value at week 35					
n	98	12			
Mean (SD)	4.3 (3.1)	3.5 (3.6)			
Change from baseline at week 35					
n	98	12			
Mean (SD)	0.26 (2.54)	0.08 (1.76)			
LS mean change (SE):	0.26 (0.26)	0.08 (0.74)	0.17 (-1.38 ; 1.72)	0.07 (-0.54, 0.67)	0.9834
p-value			0.8269		
>= 65 years					
Baseline value					
n	44	8			
Mean (SD)	2.6 (2.9)	4.7 (2.3)			
Actual value at week 35					
n	43	7			
Mean (SD)	3.6 (3.1)	5.9 (4.0)			
Change from baseline at week 35					
n	43	7			
Mean (SD)	0.93 (2.80)	0.79 (2.51)			
LS mean change (SE):	0.93 (0.39)	0.79 (0.97)	0.14 (-1.92 ; 2.21)	0.06 (-0.76, 0.88)	-
p-value			0.8902		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:45:31

TABLE 2.2.6.3: Change from baseline (ANCOVA) in NSC autonomic (non-GI/non-urinary incontinence) - ITT (as randomized) Population

Table page 3 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Sex group					
Male					
Baseline value					
n	100	16			
Mean (SD)	4.6 (3.3)	5.6 (2.5)			
Actual value at week 35					
n	98	12			
Mean (SD)	5.2 (3.0)	6.7 (2.8)			
Change from baseline at week 35					
n	98	12			
Mean (SD)	0.74 (3.02)	0.92 (2.19)			
LS mean change (SE):	0.74 (0.26)	0.92 (0.73)	-0.18 (-1.71 ; 1.36)	-0.07 (-0.68, 0.54)	0.6186
p-value			0.8201		
Female					
Baseline value					
n	44	8			
Mean (SD)	1.7 (1.7)	1.4 (1.3)			
Actual value at week 35					
n	43	7			
Mean (SD)	1.5 (1.5)	0.4 (0.8)			
Change from baseline at week 35					
n	43	7			
Mean (SD)	-0.17 (1.17)	-0.64 (1.31)			
LS mean change (SE):	-0.17 (0.39)	-0.64 (0.96)	0.47 (-1.58 ; 2.51)	0.18 (-0.64, 1.00)	-
p-value			0.6514		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:45:31

TABLE 2.2.6.3: Change from baseline (ANCOVA) in NSC autonomic (non-GI/non-urinary incontinence) - ITT (as randomized) Population

Table page 4 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Race group					
white					
Baseline value					
n	112	19			
Mean (SD)	3.8 (3.3)	4.0 (2.8)			
Actual value at week 35					
n	109	15			
Mean (SD)	4.2 (3.2)	3.9 (3.8)			
Change from baseline at week 35					
n	109	15			
Mean (SD)	0.46 (2.66)	0.37 (2.26)			
LS mean change (SE):	0.46 (0.25)	0.37 (0.67)	0.10 (-1.32 ; 1.51)	0.04 (-0.51, 0.58)	0.9302
p-value			0.8928		
other					
Baseline value					
n	30	4			
Mean (SD)	3.4 (3.2)	5.8 (3.9)			
Actual value at week 35					
n	30	4			
Mean (SD)	3.9 (3.0)	6.0 (4.1)			
Change from baseline at week 35					
n	30	4			
Mean (SD)	0.48 (2.64)	0.25 (0.87)			
LS mean change (SE):	0.48 (0.47)	0.25 (1.30)	0.23 (-2.50 ; 2.97)	0.09 (-1.00, 1.17)	-
p-value			0.8663		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:45:31

TABLE 2.2.6.3: Change from baseline (ANCOVA) in NSC autonomic (non-GI/non-urinary incontinence) - ITT (as randomized) Population

Table page 5 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Region group					
North-America					
Baseline value					
n	21	5			
Mean (SD)	1.1 (1.5)	3.6 (3.2)			
Actual value at week 35					
n	21	5			
Mean (SD)	2.6 (3.1)	4.0 (4.6)			
Change from baseline at week 35					
n	21	5			
Mean (SD)	1.50 (3.43)	0.40 (2.72)			
LS mean change (SE):	1.50 (0.56)	0.40 (1.15)	1.10 (-1.42 ; 3.62)	0.42 (-0.62, 1.45)	0.7350
p-value			0.3904		
Europe					
Baseline value					
n	54	10			
Mean (SD)	4.0 (3.0)	5.1 (3.0)			
Actual value at week 35					
n	52	6			
Mean (SD)	4.2 (2.9)	5.2 (3.5)			
Change from baseline at week 35					
n	52	6			
Mean (SD)	0.30 (2.51)	0.25 (1.47)			
LS mean change (SE):	0.30 (0.36)	0.25 (1.05)	0.05 (-2.14 ; 2.23)	0.02 (-0.85, 0.88)	-
p-value			0.9654		
Rest of World					
Baseline value					
n	69	9			
Mean (SD)	4.3 (3.4)	3.7 (2.9)			
Actual value at week 35					
n	68	8			
Mean (SD)	4.5 (3.2)	4.0 (4.0)			
Change from baseline at week 35					
n	68	8			
Mean (SD)	0.26 (2.39)	0.38 (2.18)			
LS mean change (SE):	0.26 (0.31)	0.38 (0.91)	-0.11 (-2.01 ; 1.78)	-0.04 (-0.79, 0.70)	-
p-value			0.9086		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:45:32

TABLE 2.2.6.3: Change from baseline (ANCOVA) in NSC autonomic (non-GI/non-urinary incontinence) - ITT (as randomized) Population

Table page 6 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Weight group					
< 65 kg					
Baseline value					
n	52	4			
Mean (SD)	4.6 (3.1)	4.9 (4.2)			
Actual value at week 35					
n	51	3			
Mean (SD)	4.5 (3.1)	3.0 (5.2)			
Change from baseline at week 35					
n	51	3			
Mean (SD)	0.07 (2.22)	-0.83 (0.76)			
LS mean change (SE):	0.07 (0.36)	-0.83 (1.50)	0.90 (-2.14 ; 3.94)	0.34 (-0.85, 1.54)	0.6978
p-value			0.5587		
>= 65 kg					
Baseline value					
n	89	19			
Mean (SD)	3.3 (3.2)	4.0 (2.8)			
Actual value at week 35					
n	87	15			
Mean (SD)	4.0 (3.1)	4.4 (3.7)			
Change from baseline at week 35					
n	87	15			
Mean (SD)	0.71 (2.87)	0.47 (2.17)			
LS mean change (SE):	0.71 (0.28)	0.47 (0.67)	0.24 (-1.19 ; 1.67)	0.09 (-0.46, 0.65)	-
p-value			0.7406		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:45:32

TABLE 2.2.6.3: Change from baseline (ANCOVA) in NSC autonomic (non-GI/non-urinary incontinence) - ITT (as randomized) Population

Table page 7 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by NIS at baseline group					
< 50					
Baseline value					
n	87	17			
Mean (SD)	3.2 (3.1)	3.8 (3.2)			
Actual value at week 35					
n	86	13			
Mean (SD)	3.6 (3.0)	3.5 (4.0)			
Change from baseline at week 35					
n	86	13			
Mean (SD)	0.38 (2.78)	0.12 (1.91)			
LS mean change (SE):	0.38 (0.28)	0.12 (0.72)	0.26 (-1.25 ; 1.78)	0.10 (-0.49, 0.69)	0.7086
p-value			0.7327		
>=50					
Baseline value					
n	57	7			
Mean (SD)	4.5 (3.4)	5.3 (2.0)			
Actual value at week 35					
n	55	6			
Mean (SD)	4.9 (3.2)	6.3 (2.7)			
Change from baseline at week 35					
n	55	6			
Mean (SD)	0.59 (2.39)	0.83 (2.38)			
LS mean change (SE):	0.59 (0.35)	0.83 (1.05)	-0.24 (-2.43 ; 1.95)	-0.09 (-0.95, 0.77)	-
p-value			0.8272		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:45:32

TABLE 2.2.6.3: Change from baseline (ANCOVA) in NSC autonomic (non-GI/non-urinary incontinence) - ITT (as randomized) Population

Table page 8 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Previous treatment with Tetramer Stabilizer group					
yes					
Baseline value					
n	100	15			
Mean (SD)	3.8 (3.2)	4.1 (3.0)			
Actual value at week 35					
n	99	11			
Mean (SD)	4.0 (3.0)	4.9 (4.2)			
Change from baseline at week 35					
n	99	11			
Mean (SD)	0.25 (2.49)	1.27 (2.08)			
LS mean change (SE):	0.25 (0.25)	1.27 (0.76)	-1.02 (-2.61 ; 0.57)	-0.40 (-1.03, 0.23)	0.0231
p-value			0.2076		
no					
Baseline value					
n	44	9			
Mean (SD)	3.4 (3.3)	4.5 (3.0)			
Actual value at week 35					
n	42	8			
Mean (SD)	4.3 (3.3)	3.6 (3.5)			
Change from baseline at week 35					
n	42	8			
Mean (SD)	0.95 (2.91)	-0.94 (1.08)			
LS mean change (SE):	0.95 (0.39)	-0.94 (0.90)	1.89 (-0.04 ; 3.82)	0.73 (-0.06, 1.52)	-
p-value			0.0553		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:45:32

TABLE 2.2.6.3: Change from baseline (ANCOVA) in NSC autonomic (non-GI/non-urinary incontinence) - ITT (as randomized) Population

Table page 9 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by V30M Mutation group					
yes					
Baseline value					
n	85	16			
Mean (SD)	4.3 (3.4)	4.5 (2.9)			
Actual value at week 35					
n	83	12			
Mean (SD)	4.5 (3.3)	4.8 (3.9)			
Change from baseline at week 35					
n	83	12			
Mean (SD)	0.28 (2.64)	0.63 (2.38)			
LS mean change (SE):	0.28 (0.28)	0.62 (0.74)	-0.35 (-1.92 ; 1.22)	-0.13 (-0.75, 0.48)	0.3514
p-value			0.6620		
no					
Baseline value					
n	59	8			
Mean (SD)	2.9 (2.8)	3.8 (3.1)			
Actual value at week 35					
n	58	7			
Mean (SD)	3.5 (2.8)	3.6 (3.9)			
Change from baseline at week 35					
n	58	7			
Mean (SD)	0.72 (2.61)	-0.14 (1.25)			
LS mean change (SE):	0.72 (0.34)	-0.14 (0.97)	0.87 (-1.17 ; 2.90)	0.33 (-0.47, 1.13)	-
p-value			0.4007		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:45:32

TABLE 2.2.6.3: Change from baseline (ANCOVA) in NSC autonomic (non-GI/non-urinary incontinence) - ITT (as randomized) Population

Table page 10 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Disease Stage group					
Stage 1					
Baseline value					
n	115	18			
Mean (SD)	3.6 (3.2)	3.8 (3.1)			
Actual value at week 35					
n	113	14			
Mean (SD)	3.9 (3.1)	3.6 (3.9)			
Change from baseline at week 35					
n	113	14			
Mean (SD)	0.35 (2.42)	0.36 (2.04)			
LS mean change (SE):	0.35 (0.24)	0.36 (0.69)	-0.01 (-1.45 ; 1.43)	-0.00 (-0.56, 0.56)	0.6698
p-value			0.9917		
Stage 2					
Baseline value					
n	29	6			
Mean (SD)	4.3 (3.4)	5.6 (2.0)			
Actual value at week 35					
n	28	5			
Mean (SD)	5.0 (3.3)	6.6 (2.9)			
Change from baseline at week 35					
n	28	5			
Mean (SD)	0.91 (3.36)	0.30 (2.22)			
LS mean change (SE):	0.91 (0.49)	0.30 (1.15)	0.61 (-1.86 ; 3.08)	0.23 (-0.76, 1.22)	-
p-value			0.6258		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:45:32

TABLE 2.2.6.3: Change from baseline (ANCOVA) in NSC autonomic (non-GI/non-urinary incontinence) - ITT (as randomized) Population

Table page 11 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL					
yes					
Baseline value					
n	100	15			
Mean (SD)	3.8 (3.2)	4.1 (3.0)			
Actual value at week 35					
n	99	11			
Mean (SD)	4.0 (3.0)	4.9 (4.2)			
Change from baseline at week 35					
n	99	11			
Mean (SD)	0.25 (2.49)	1.27 (2.08)			
LS mean change (SE):	0.25 (0.25)	1.27 (0.76)	-1.02 (-2.61 ; 0.57)	-0.40 (-1.03, 0.23)	0.0231
p-value			0.2076		
no					
Baseline value					
n	44	9			
Mean (SD)	3.4 (3.3)	4.5 (3.0)			
Actual value at week 35					
n	42	8			
Mean (SD)	4.3 (3.3)	3.6 (3.5)			
Change from baseline at week 35					
n	42	8			
Mean (SD)	0.95 (2.91)	-0.94 (1.08)			
LS mean change (SE):	0.95 (0.39)	-0.94 (0.90)	1.89 (-0.04 ; 3.82)	0.73 (-0.06, 1.52)	-
p-value			0.0553		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:45:32

TABLE 2.2.6.3: Change from baseline (ANCOVA) in NSC autonomic (non-GI/non-urinary incontinence) - ITT (as randomized) Population

Table page 12 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis					
yes					
Baseline value					
n	39	7			
Mean (SD)	3.6 (3.1)	6.1 (2.6)			
Actual value at week 35					
n	38	7			
Mean (SD)	4.3 (2.8)	6.9 (2.8)			
Change from baseline at week 35					
n	38	7			
Mean (SD)	0.92 (2.64)	0.79 (1.44)			
LS mean change (SE):	0.92 (0.42)	0.79 (0.97)	0.14 (-1.95 ; 2.22)	0.05 (-0.78, 0.88)	0.9560
p-value			0.8982		
no					
Baseline value					
n	105	17			
Mean (SD)	3.8 (3.3)	3.5 (2.8)			
Actual value at week 35					
n	103	12			
Mean (SD)	4.0 (3.3)	2.9 (3.7)			
Change from baseline at week 35					
n	103	12			
Mean (SD)	0.29 (2.62)	0.08 (2.32)			
LS mean change (SE):	0.29 (0.25)	0.08 (0.74)	0.21 (-1.34 ; 1.75)	0.08 (-0.52, 0.68)	-
p-value			0.7909		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:45:32

TABLE 2.2.6.3: Change from baseline (ANCOVA) in NSC autonomic (non-GI/non-urinary incontinence) - ITT (as randomized) Population

Table page 13 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Cardiomyopathy					
yes					
Baseline value					
n	49	9			
Mean (SD)	3.3 (3.0)	6.2 (2.3)			
Actual value at week 35					
n	48	8			
Mean (SD)	4.1 (2.8)	6.8 (2.6)			
Change from baseline at week 35					
n	48	8			
Mean (SD)	0.96 (2.63)	0.69 (1.36)			
LS mean change (SE):	0.96 (0.37)	0.69 (0.90)	0.27 (-1.66 ; 2.20)	0.10 (-0.66, 0.87)	0.9017
p-value			0.7820		
no					
Baseline value					
n	95	15			
Mean (SD)	3.9 (3.4)	3.1 (2.7)			
Actual value at week 35					
n	93	11			
Mean (SD)	4.1 (3.3)	2.6 (3.7)			
Change from baseline at week 35					
n	93	11			
Mean (SD)	0.20 (2.60)	0.09 (2.44)			
LS mean change (SE):	0.20 (0.27)	0.09 (0.77)	0.11 (-1.50 ; 1.72)	0.04 (-0.59, 0.68)	-
p-value			0.8896		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:45:33

TABLE 2.3.1.1: Binary Outcome Analysis: 10-meter walk-run (Comfortable) achieving improvement from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population
Table page 1 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Overall								
ITT (as randomized) Population	144	61 (42.4%)	24	11 (45.8%)	0.972 (0.671, 1.407) p=0.8796	0.871 (0.347, 2.184) p=0.7678	-3.5%* (-25.0%, 18.0%) p=0.7517	--
Age group								
< 65 years	100	44 (44.0%)	16	9 (56.3%)	0.782 (0.481, 1.271) p=0.3213	0.611 (0.211, 1.770) p=0.3642	-12.3% (-38.4%, 13.9%) p=0.3591	0.2454
>= 65 years	44	17 (38.6%)	8	2 (25.0%)	1.545 (0.440, 5.430) p=0.4972	1.889 (0.341, 10.459) p=0.4664	13.6% (-19.6%, 46.9%) p=0.4219	
Sex group								
Male	100	41 (41.0%)	16	6 (37.5%)	1.093 (0.557, 2.147) p=0.7955	1.158 (0.390, 3.437) p=0.7913	3.5% (-22.1%, 29.1%) p=0.7888	0.3685
Female	44	20 (45.5%)	8	5 (62.5%)	0.727 (0.389, 1.361) p=0.3194	0.500 (0.106, 2.355) p=0.3806	-17.0% (-53.7%, 19.6%) p=0.3618	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:05:03

TABLE 2.3.1.1: Binary Outcome Analysis: 10-meter walk-run (Comfortable) achieving improvement from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population
Table page 2 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Race group								
white	112	51 (45.5%)	19	9 (47.4%)	0.961 (0.574, 1.610) p=0.8807	0.929 (0.351, 2.461) p=0.8822	-1.8% (-26.1%, 22.4%) p=0.8823	0.4923
other	30	8 (26.7%)	4	2 (50.0%)	0.533 (0.170, 1.677) p=0.2822	0.364 (0.044, 3.031) p=0.3498	-23.3% (-74.8%, 28.2%) p=0.3745	
Region group								
North-America	21	9 (42.9%)	5	3 (60.0%)	0.714 (0.299, 1.704) p=0.4482	0.500 (0.069, 3.647) p=0.4942	-17.1% (-65.0%, 30.7%) p=0.4828	0.6188
Europe	54	27 (50.0%)	10	4 (40.0%)	1.250 (0.559, 2.795) p=0.5867	1.500 (0.380, 5.921) p=0.5627	10.0% (-23.2%, 43.2%) p=0.5545	
Rest of World	69	25 (36.2%)	9	4 (44.4%)	0.815 (0.368, 1.805) p=0.6144	0.710 (0.175, 2.890) p=0.6328	-8.2% (-42.6%, 26.2%) p=0.6397	
Weight group								
< 65 kg	52	20 (38.5%)	4	3 (75.0%)	0.513 (0.265, 0.994) p=0.0480	0.208 (0.020, 2.144) p=0.1872	-36.5% (-81.0%, 7.9%) p=0.1071	0.1260
>= 65 kg	89	39 (43.8%)	19	7 (36.8%)	1.189 (0.631, 2.242) p=0.5918	1.337 (0.481, 3.715) p=0.5774	7.0% (-17.0%, 31.0%) p=0.5690	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:05:03

TABLE 2.3.1.1: Binary Outcome Analysis: 10-meter walk-run (Comfortable) achieving improvement from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population
Table page 3 of 5.

EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction	
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)		RD (95% CI)
NIS at baseline group								
< 50	87	41 (47.1%)	17	10 (58.8%)	0.801 (0.508, 1.264) p=0.3404	0.624 (0.218, 1.789) p=0.3802	-11.7% (-37.3%, 13.9%) p=0.3712	0.1417
>=50	57	20 (35.1%)	7	1 (14.3%)	2.456 (0.387, 15.599) p=0.3407	3.243 (0.365, 28.857) p=0.2914	20.8% (-7.9%, 49.5%) p=0.1559	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group								
yes	100	40 (40.0%)	15	9 (60.0%)	0.667 (0.413, 1.075) p=0.0963	0.444 (0.147, 1.346) p=0.1513	-20.0% (-46.6%, 6.6%) p=0.1404	0.0428*
no	44	21 (47.7%)	9	2 (22.2%)	2.148 (0.609, 7.577) p=0.2347	3.196 (0.596, 17.131) p=0.1751	25.5% (-5.4%, 56.4%) p=0.1058	
V30M Mutation group								
yes	85	40 (47.1%)	16	7 (43.8%)	1.076 (0.591, 1.959) p=0.8116	1.143 (0.390, 3.351) p=0.8078	3.3% (-23.2%, 29.8%) p=0.8068	0.4555
no	59	21 (35.6%)	8	4 (50.0%)	0.712 (0.329, 1.543) p=0.3890	0.553 (0.125, 2.439) p=0.4337	-14.4% (-51.1%, 22.3%) p=0.4421	

Notes:
Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.
[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.
[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.
All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.
Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.
N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:05:03

TABLE 2.3.1.1: Binary Outcome Analysis: 10-meter walk-run (Comfortable) achieving improvement from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population
Table page 4 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Disease Stage group								
Stage 1	115	51 (44.3%)	18	10 (55.6%)	0.798 (0.503, 1.266) p=0.3382	0.638 (0.235, 1.733) p=0.3775	-11.2% (-35.9%, 13.5%) p=0.3735	0.2127
Stage 2	29	10 (34.5%)	6	1 (16.7%)	2.069 (0.323, 13.267) p=0.4432	2.632 (0.269, 25.714) p=0.4054	17.8% (-16.7%, 52.3%) p=0.3111	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL								
yes	100	40 (40.0%)	15	9 (60.0%)	0.667 (0.413, 1.075) p=0.0963	0.444 (0.147, 1.346) p=0.1513	-20.0% (-46.6%, 6.6%) p=0.1404	0.0428*
no	44	21 (47.7%)	9	2 (22.2%)	2.148 (0.609, 7.577) p=0.2347	3.196 (0.596, 17.131) p=0.1751	25.5% (-5.4%, 56.4%) p=0.1058	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis								
yes	39	15 (38.5%)	7	4 (57.1%)	0.673 (0.317, 1.431) p=0.3037	0.469 (0.092, 2.393) p=0.3623	-18.7% (-58.4%, 21.0%) p=0.3565	0.3818
no	105	46 (43.8%)	17	7 (41.2%)	1.064 (0.579, 1.954) p=0.8416	1.114 (0.394, 3.151) p=0.8390	2.6% (-22.6%, 27.9%) p=0.8380	

Notes:
Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.
[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.
[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.
All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.
Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.
N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:05:03

TABLE 2.3.1.1: Binary Outcome Analysis: 10-meter walk-run (Comfortable) achieving improvement from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population
Table page 5 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Cardiomyopathy								
yes	49	19 (38.8%)	9	4 (44.4%)	0.872 (0.388, 1.963) p=0.7415	0.792 (0.189, 3.324) p=0.7496	-5.7% (-40.9%, 29.5%) p=0.7524	0.8985
no	95	42 (44.2%)	15	7 (46.7%)	0.947 (0.527, 1.703) p=0.8566	0.906 (0.304, 2.700) p=0.8589	-2.5% (-29.6%, 24.7%) p=0.8593	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:05:03

TABLE 2.3.1.2: Binary Outcome Analysis: 10-meter walk-run (Comfortable) with deterioration from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population
Table page 1 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI) p-value	OR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value	
Overall								
ITT (as randomized) Population	144	72 (50.0%)	24	9 (37.5%)	1.321 (0.775, 2.251) p=0.3070	1.864 (0.739, 4.699) p=0.1871	14.6% (-7.0%, 36.2%) p=0.1845	--
Age group								
< 65 years	100	50 (50.0%)	16	4 (25.0%)	2.000 (0.837, 4.779) p=0.1188	3.000 (0.906, 9.936) p=0.0722	25.0% (1.6%, 48.4%) p=0.0360	0.1180
>= 65 years	44	22 (50.0%)	8	5 (62.5%)	0.800 (0.434, 1.476) p=0.4754	0.600 (0.128, 2.823) p=0.5179	-12.5% (-49.2%, 24.2%) p=0.5039	
Sex group								
Male	100	51 (51.0%)	16	6 (37.5%)	1.360 (0.702, 2.634) p=0.3620	1.735 (0.586, 5.136) p=0.3199	13.5% (-12.2%, 39.2%) p=0.3026	0.8634
Female	44	21 (47.7%)	8	3 (37.5%)	1.273 (0.494, 3.280) p=0.6175	1.522 (0.323, 7.161) p=0.5952	10.2% (-26.4%, 46.9%) p=0.5844	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:05:08

TABLE 2.3.1.2: Binary Outcome Analysis: 10-meter walk-run (Comfortable) with deterioration from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population
Table page 2 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Race group								
white	112	51 (45.5%)	19	7 (36.8%)	1.236 (0.663, 2.304) p=0.5048	1.433 (0.525, 3.910) p=0.4821	8.7% (-14.9%, 32.3%) p=0.4697	0.5797
other	30	21 (70.0%)	4	2 (50.0%)	1.400 (0.511, 3.835) p=0.5128	2.333 (0.283, 19.242) p=0.4312	20.0% (-31.7%, 71.7%) p=0.4481	
Region group								
North-America	21	11 (52.4%)	5	2 (40.0%)	1.310 (0.415, 4.129) p=0.6453	1.650 (0.227, 11.993) p=0.6207	12.4% (-35.6%, 60.3%) p=0.6129	0.9412
Europe	54	20 (37.0%)	10	2 (20.0%)	1.852 (0.511, 6.710) p=0.3482	2.353 (0.454, 12.190) p=0.3080	17.0% (-10.9%, 45.0%) p=0.2320	
Rest of World	69	41 (59.4%)	9	5 (55.6%)	1.070 (0.578, 1.980) p=0.8306	1.171 (0.289, 4.750) p=0.8247	3.9% (-30.6%, 38.3%) p=0.8261	
Weight group								
< 65 kg	52	28 (53.8%)	4	0 (0.0%)	5.377* (0.383, 75.459) p=0.2119	10.469* (0.536, 204.318) p=0.1213	53.8% (53.8%, 53.8%) p=.	0.0880
>= 65 kg	89	44 (49.4%)	19	9 (47.4%)	1.044 (0.621, 1.753) p=0.8716	1.086 (0.403, 2.929) p=0.8699	2.1% (2.1%, 2.1%) p=.	

Notes:
Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.
[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.
[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.
All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.
Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.
N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:05:08

TABLE 2.3.1.2: Binary Outcome Analysis: 10-meter walk-run (Comfortable) with deterioration from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population
Table page 3 of 5.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
NIS at baseline group									
< 50	87	42 (48.3%)	17	4 (23.5%)	2.052 (0.848, 4.967) p=0.1111	3.033 (0.916, 10.040) p=0.0692	24.7% (2.0%, 47.5%) p=0.0329	0.0793	
>=50	57	30 (52.6%)	7	5 (71.4%)	0.737 (0.434, 1.251) p=0.2581	0.444 (0.080, 2.483) p=0.3555	-18.8% (-54.7%, 17.1%) p=0.3046		
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	53 (53.0%)	15	3 (20.0%)	2.650 (0.947, 7.414) p=0.0634	4.511 (1.199, 16.965) p=0.0258	33.0% (10.5%, 55.5%) p=0.0040	0.0112*	
no	44	19 (43.2%)	9	6 (66.7%)	0.648 (0.365, 1.149) p=0.1374	0.380 (0.084, 1.718) p=0.2088	-23.5% (-57.6%, 10.6%) p=0.1771		
V30M Mutation group									
yes	85	39 (45.9%)	16	6 (37.5%)	1.224 (0.624, 2.399) p=0.5571	1.413 (0.471, 4.238) p=0.5373	8.4% (-17.6%, 34.4%) p=0.5271	0.6005	
no	59	33 (55.9%)	8	3 (37.5%)	1.492 (0.593, 3.753) p=0.3958	2.115 (0.462, 9.680) p=0.3343	18.4% (-17.4%, 54.3%) p=0.3137		

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:05:08

TABLE 2.3.1.2: Binary Outcome Analysis: 10-meter walk-run (Comfortable) with deterioration from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population
Table page 4 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Disease Stage group								
Stage 1	115	58 (50.4%)	18	5 (27.8%)	1.816 (0.844, 3.908) p=0.1273	2.646 (0.886, 7.902) p=0.0814	22.7% (0.0%, 45.3%) p=0.0496	0.1175
Stage 2	29	14 (48.3%)	6	4 (66.7%)	0.724 (0.367, 1.429) p=0.3520	0.467 (0.074, 2.959) p=0.4187	-18.4% (-60.3%, 23.5%) p=0.3894	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL								
yes	100	53 (53.0%)	15	3 (20.0%)	2.650 (0.947, 7.414) p=0.0634	4.511 (1.199, 16.965) p=0.0258	33.0% (10.5%, 55.5%) p=0.0040	0.0112*
no	44	19 (43.2%)	9	6 (66.7%)	0.648 (0.365, 1.149) p=0.1374	0.380 (0.084, 1.718) p=0.2088	-23.5% (-57.6%, 10.6%) p=0.1771	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis								
yes	39	19 (48.7%)	7	3 (42.9%)	1.137 (0.456, 2.835) p=0.7834	1.267 (0.250, 6.422) p=0.7753	5.9% (-34.0%, 45.7%) p=0.7733	0.6938
no	105	53 (50.5%)	17	6 (35.3%)	1.430 (0.731, 2.798) p=0.2960	1.869 (0.644, 5.425) p=0.2502	15.2% (-9.5%, 39.8%) p=0.2273	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:05:08

TABLE 2.3.1.2: Binary Outcome Analysis: 10-meter walk-run (Comfortable) with deterioration from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population
Table page 5 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Cardiomyopathy								
yes	49	24 (49.0%)	9	4 (44.4%)	1.102 (0.503, 2.415) p=0.8082	1.200 (0.287, 5.010) p=0.8026	4.5% (-30.8%, 39.9%) p=0.8015	0.5749
no	95	48 (50.5%)	15	5 (33.3%)	1.516 (0.721, 3.186) p=0.2724	2.043 (0.649, 6.428) p=0.2221	17.2% (-8.7%, 43.1%) p=0.1930	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:05:08

TABLE 2.3.1.3: Change from baseline (ANCOVA) in 10-meter walk-run (Comfortable) - ITT (as randomized) Population

Table page 1 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Overall					
Baseline value					
n	140	24			
Mean (SD)	0.9 (0.3)	0.9 (0.3)			
Actual value at week 37					
n	139	20			
Mean (SD)	1.0 (0.5)	1.1 (0.4)			
Change from baseline at week 37					
n	137	20			
Mean (SD)	0.04 (0.50)	0.12 (0.39)			
LS mean change (SE):	0.03 (0.05)	0.15 (0.10)	-0.11 (-0.33 ; 0.10)	-0.20 (-0.67, 0.28)	-
p-value			0.2969		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:05:11

TABLE 2.3.1.3: Change from baseline (ANCOVA) in 10-meter walk-run (Comfortable) - ITT (as randomized) Population

Table page 2 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Age group					
< 65 years					
Baseline value					
n	97	16			
Mean (SD)	1.0 (0.3)	1.0 (0.3)			
Actual value at week 37					
n	97	13			
Mean (SD)	1.0 (0.3)	1.1 (0.4)			
Change from baseline at week 37					
n	96	13			
Mean (SD)	0.01 (0.35)	0.08 (0.30)			
LS mean change (SE):	0.01 (0.05)	0.08 (0.14)	-0.07 (-0.35 ; 0.22)	-0.14 (-0.73, 0.45)	0.9044
p-value			0.6350		
>= 65 years					
Baseline value					
n	43	8			
Mean (SD)	0.8 (0.4)	0.8 (0.3)			
Actual value at week 37					
n	42	7			
Mean (SD)	0.9 (0.7)	1.1 (0.4)			
Change from baseline at week 37					
n	41	7			
Mean (SD)	0.10 (0.73)	0.20 (0.54)			
LS mean change (SE):	0.10 (0.08)	0.20 (0.18)	-0.10 (-0.49 ; 0.30)	-0.20 (-1.02, 0.63)	-
p-value			0.6233		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:05:11

TABLE 2.3.1.3: Change from baseline (ANCOVA) in 10-meter walk-run (Comfortable) - ITT (as randomized) Population

Table page 3 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Sex group					
Male					
Baseline value					
n	97	16			
Mean (SD)	0.9 (0.3)	0.8 (0.3)			
Actual value at week 37					
n	97	12			
Mean (SD)	0.9 (0.4)	1.1 (0.4)			
Change from baseline at week 37					
n	96	12			
Mean (SD)	0.01 (0.44)	0.16 (0.43)			
LS mean change (SE):	0.01 (0.05)	0.16 (0.14)	-0.15 (-0.44 ; 0.15)	-0.30 (-0.91, 0.31)	0.4600
p-value			0.3266		
Female					
Baseline value					
n	43	8			
Mean (SD)	0.9 (0.3)	1.1 (0.2)			
Actual value at week 37					
n	42	8			
Mean (SD)	1.0 (0.6)	1.1 (0.3)			
Change from baseline at week 37					
n	41	8			
Mean (SD)	0.09 (0.62)	0.06 (0.34)			
LS mean change (SE):	0.09 (0.08)	0.06 (0.17)	0.03 (-0.34 ; 0.40)	0.06 (-0.71, 0.84)	-
p-value			0.8689		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:05:11

TABLE 2.3.1.3: Change from baseline (ANCOVA) in 10-meter walk-run (Comfortable) - ITT (as randomized) Population

Table page 4 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Race group					
white					
Baseline value					
n	109	19			
Mean (SD)	0.9 (0.3)	0.9 (0.3)			
Actual value at week 37					
n	107	16			
Mean (SD)	1.0 (0.5)	1.1 (0.3)			
Change from baseline at week 37					
n	106	16			
Mean (SD)	0.05 (0.54)	0.14 (0.43)			
LS mean change (SE):	0.05 (0.05)	0.14 (0.12)	-0.10 (-0.36 ; 0.16)	-0.20 (-0.73, 0.33)	0.8407
p-value			0.4563		
other					
Baseline value					
n	29	4			
Mean (SD)	0.9 (0.3)	0.9 (0.4)			
Actual value at week 37					
n	30	4			
Mean (SD)	0.9 (0.4)	0.9 (0.5)			
Change from baseline at week 37					
n	29	4			
Mean (SD)	-0.02 (0.30)	0.02 (0.20)			
LS mean change (SE):	-0.02 (0.09)	0.02 (0.24)	-0.04 (-0.55 ; 0.48)	-0.08 (-1.17, 1.01)	-
p-value			0.8808		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:05:11

TABLE 2.3.1.3: Change from baseline (ANCOVA) in 10-meter walk-run (Comfortable) - ITT (as randomized) Population

Table page 5 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Region group					
North-America					
Baseline value					
n	20	5			
Mean (SD)	1.0 (0.3)	1.0 (0.2)			
Actual value at week 37					
n	21	5			
Mean (SD)	1.2 (0.7)	1.1 (0.1)			
Change from baseline at week 37					
n	20	5			
Mean (SD)	0.16 (0.92)	0.11 (0.27)			
LS mean change (SE):	0.16 (0.11)	0.11 (0.22)	0.05 (-0.43 ; 0.53)	0.10 (-0.94, 1.13)	0.8000
p-value			0.8428		
Europe					
Baseline value					
n	52	10			
Mean (SD)	0.9 (0.3)	0.9 (0.3)			
Actual value at week 37					
n	51	6			
Mean (SD)	1.0 (0.4)	1.3 (0.3)			
Change from baseline at week 37					
n	51	6			
Mean (SD)	0.05 (0.36)	0.22 (0.30)			
LS mean change (SE):	0.05 (0.07)	0.22 (0.20)	-0.17 (-0.58 ; 0.25)	-0.34 (-1.20, 0.53)	-
p-value			0.4291		
Rest of World					
Baseline value					
n	68	9			
Mean (SD)	0.9 (0.3)	0.9 (0.3)			
Actual value at week 37					
n	67	9			
Mean (SD)	0.9 (0.4)	1.0 (0.5)			
Change from baseline at week 37					
n	66	9			
Mean (SD)	-0.02 (0.40)	0.06 (0.50)			
LS mean change (SE):	-0.02 (0.06)	0.06 (0.16)	-0.07 (-0.41 ; 0.27)	-0.14 (-0.85, 0.56)	-
p-value			0.6815		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:05:11

TABLE 2.3.1.3: Change from baseline (ANCOVA) in 10-meter walk-run (Comfortable) - ITT (as randomized) Population

Table page 6 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Weight group					
< 65 kg					
Baseline value					
n	50	4			
Mean (SD)	0.9 (0.3)	0.9 (0.2)			
Actual value at week 37					
n	49	3			
Mean (SD)	0.9 (0.4)	1.1 (0.1)			
Change from baseline at week 37					
n	49	3			
Mean (SD)	-0.00 (0.38)	0.19 (0.15)			
LS mean change (SE):	-0.00 (0.07)	0.19 (0.28)	-0.19 (-0.76 ; 0.38)	-0.38 (-1.58, 0.81)	0.6599
p-value			0.5133		
>= 65 kg					
Baseline value					
n	88	19			
Mean (SD)	1.0 (0.3)	0.9 (0.3)			
Actual value at week 37					
n	87	16			
Mean (SD)	1.0 (0.5)	1.0 (0.4)			
Change from baseline at week 37					
n	86	16			
Mean (SD)	0.04 (0.55)	0.09 (0.43)			
LS mean change (SE):	0.04 (0.05)	0.09 (0.12)	-0.05 (-0.31 ; 0.21)	-0.10 (-0.64, 0.44)	-
p-value			0.7105		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:05:11

TABLE 2.3.1.3: Change from baseline (ANCOVA) in 10-meter walk-run (Comfortable) - ITT (as randomized) Population

Table page 7 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by NIS at baseline group					
< 50					
Baseline value					
n	86	17			
Mean (SD)	1.0 (0.3)	1.0 (0.3)			
Actual value at week 37					
n	86	14			
Mean (SD)	1.0 (0.4)	1.2 (0.3)			
Change from baseline at week 37					
n	85	14			
Mean (SD)	0.02 (0.40)	0.12 (0.31)			
LS mean change (SE):	0.02 (0.05)	0.12 (0.13)	-0.11 (-0.38 ; 0.17)	-0.21 (-0.79, 0.36)	0.8049
p-value			0.4541		
>=50					
Baseline value					
n	54	7			
Mean (SD)	0.8 (0.3)	0.8 (0.2)			
Actual value at week 37					
n	53	6			
Mean (SD)	0.8 (0.6)	0.9 (0.5)			
Change from baseline at week 37					
n	52	6			
Mean (SD)	0.07 (0.63)	0.11 (0.57)			
LS mean change (SE):	0.07 (0.07)	0.11 (0.20)	-0.04 (-0.46 ; 0.37)	-0.09 (-0.95, 0.78)	-
p-value			0.8383		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:05:11

TABLE 2.3.1.3: Change from baseline (ANCOVA) in 10-meter walk-run (Comfortable) - ITT (as randomized) Population

Table page 8 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Previous treatment with Tetramer Stabilizer group					
yes					
Baseline value					
n	97	15			
Mean (SD)	0.9 (0.3)	0.8 (0.3)			
Actual value at week 37					
n	98	12			
Mean (SD)	0.9 (0.4)	1.2 (0.4)			
Change from baseline at week 37					
n	96	12			
Mean (SD)	0.01 (0.38)	0.27 (0.41)			
LS mean change (SE):	0.01 (0.05)	0.27 (0.14)	-0.26 (-0.55 ; 0.04)	-0.52 (-1.14, 0.09)	0.0601
p-value			0.0868		
no					
Baseline value					
n	43	9			
Mean (SD)	0.9 (0.4)	1.1 (0.2)			
Actual value at week 37					
n	41	8			
Mean (SD)	1.0 (0.7)	1.0 (0.3)			
Change from baseline at week 37					
n	41	8			
Mean (SD)	0.10 (0.71)	-0.10 (0.23)			
LS mean change (SE):	0.10 (0.08)	-0.10 (0.17)	0.20 (-0.17 ; 0.57)	0.40 (-0.38, 1.18)	-
p-value			0.2949		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:05:11

TABLE 2.3.1.3: Change from baseline (ANCOVA) in 10-meter walk-run (Comfortable) - ITT (as randomized) Population

Table page 9 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by V30M Mutation group					
yes					
Baseline value					
n	84	16			
Mean (SD)	0.9 (0.3)	0.8 (0.3)			
Actual value at week 37					
n	83	13			
Mean (SD)	0.9 (0.4)	1.0 (0.4)			
Change from baseline at week 37					
n	82	13			
Mean (SD)	0.04 (0.43)	0.15 (0.47)			
LS mean change (SE):	0.04 (0.05)	0.15 (0.14)	-0.12 (-0.40 ; 0.17)	-0.23 (-0.83, 0.36)	0.7055
p-value			0.4289		
no					
Baseline value					
n	56	8			
Mean (SD)	1.0 (0.3)	1.1 (0.2)			
Actual value at week 37					
n	56	7			
Mean (SD)	1.0 (0.6)	1.2 (0.4)			
Change from baseline at week 37					
n	55	7			
Mean (SD)	0.04 (0.58)	0.06 (0.20)			
LS mean change (SE):	0.04 (0.07)	0.06 (0.18)	-0.02 (-0.41 ; 0.36)	-0.05 (-0.85, 0.76)	-
p-value			0.9061		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:05:11

TABLE 2.3.1.3: Change from baseline (ANCOVA) in 10-meter walk-run (Comfortable) - ITT (as randomized) Population

Table page 10 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Disease Stage group					
Stage 1					
Baseline value					
n	112	18			
Mean (SD)	1.0 (0.3)	1.0 (0.3)			
Actual value at week 37					
n	113	15			
Mean (SD)	1.0 (0.3)	1.1 (0.3)			
Change from baseline at week 37					
n	111	15			
Mean (SD)	-0.01 (0.36)	0.10 (0.31)			
LS mean change (SE):	-0.01 (0.05)	0.10 (0.12)	-0.11 (-0.38 ; 0.15)	-0.24 (-0.78, 0.31)	0.4885
p-value			0.3865		
Stage 2					
Baseline value					
n	28	6			
Mean (SD)	0.7 (0.4)	0.7 (0.2)			
Actual value at week 37					
n	26	5			
Mean (SD)	0.9 (0.8)	1.0 (0.6)			
Change from baseline at week 37					
n	26	5			
Mean (SD)	0.24 (0.85)	0.17 (0.62)			
LS mean change (SE):	0.24 (0.09)	0.17 (0.21)	0.07 (-0.39 ; 0.53)	0.15 (-0.85, 1.15)	-
p-value			0.7586		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:05:12

TABLE 2.3.1.3: Change from baseline (ANCOVA) in 10-meter walk-run (Comfortable) - ITT (as randomized) Population

Table page 11 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL					
yes					
Baseline value					
n	97	15			
Mean (SD)	0.9 (0.3)	0.8 (0.3)			
Actual value at week 37					
n	98	12			
Mean (SD)	0.9 (0.4)	1.2 (0.4)			
Change from baseline at week 37					
n	96	12			
Mean (SD)	0.01 (0.38)	0.27 (0.41)			
LS mean change (SE):	0.01 (0.05)	0.27 (0.14)	-0.26 (-0.55 ; 0.04)	-0.52 (-1.14, 0.09)	0.0601
p-value			0.0868		
no					
Baseline value					
n	43	9			
Mean (SD)	0.9 (0.4)	1.1 (0.2)			
Actual value at week 37					
n	41	8			
Mean (SD)	1.0 (0.7)	1.0 (0.3)			
Change from baseline at week 37					
n	41	8			
Mean (SD)	0.10 (0.71)	-0.10 (0.23)			
LS mean change (SE):	0.10 (0.08)	-0.10 (0.17)	0.20 (-0.17 ; 0.57)	0.40 (-0.38, 1.18)	-
p-value			0.2949		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:05:12

TABLE 2.3.1.3: Change from baseline (ANCOVA) in 10-meter walk-run (Comfortable) - ITT (as randomized) Population

Table page 12 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis					
yes					
Baseline value					
n	36	7			
Mean (SD)	0.8 (0.4)	1.0 (0.4)			
Actual value at week 37					
n	37	7			
Mean (SD)	1.0 (0.7)	1.2 (0.5)			
Change from baseline at week 37					
n	36	7			
Mean (SD)	0.19 (0.73)	0.19 (0.51)			
LS mean change (SE):	0.19 (0.08)	0.19 (0.18)	-0.00 (-0.39 ; 0.39)	-0.00 (-0.84, 0.83)	0.6918
p-value			0.9928		
no					
Baseline value					
n	104	17			
Mean (SD)	1.0 (0.3)	0.9 (0.3)			
Actual value at week 37					
n	102	13			
Mean (SD)	0.9 (0.3)	1.0 (0.3)			
Change from baseline at week 37					
n	101	13			
Mean (SD)	-0.02 (0.37)	0.08 (0.32)			
LS mean change (SE):	-0.02 (0.05)	0.08 (0.13)	-0.10 (-0.38 ; 0.18)	-0.20 (-0.79, 0.38)	-
p-value			0.4871		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:05:12

TABLE 2.3.1.3: Change from baseline (ANCOVA) in 10-meter walk-run (Comfortable) - ITT (as randomized) Population

Table page 13 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Cardiomyopathy					
yes					
Baseline value					
n	46	9			
Mean (SD)	0.8 (0.4)	1.0 (0.3)			
Actual value at week 37					
n	46	8			
Mean (SD)	0.9 (0.7)	1.1 (0.5)			
Change from baseline at week 37					
n	45	8			
Mean (SD)	0.14 (0.67)	0.16 (0.48)			
LS mean change (SE):	0.14 (0.07)	0.16 (0.17)	-0.02 (-0.39 ; 0.35)	-0.04 (-0.81, 0.73)	0.7247
p-value			0.9072		
no					
Baseline value					
n	94	15			
Mean (SD)	1.0 (0.3)	0.9 (0.3)			
Actual value at week 37					
n	93	12			
Mean (SD)	1.0 (0.3)	1.1 (0.3)			
Change from baseline at week 37					
n	92	12			
Mean (SD)	-0.02 (0.38)	0.09 (0.33)			
LS mean change (SE):	-0.02 (0.05)	0.09 (0.14)	-0.11 (-0.40 ; 0.19)	-0.22 (-0.83, 0.39)	-
p-value			0.4782		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:05:12

TABLE 2.3.2.1: Binary Outcome Analysis: 10-meter walk-run (Fast) achieving improvement from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population
Table page 1 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI) p=0.3876	OR (95% CI) p=0.4535	RD (95% CI) p=0.4285	
Overall								
ITT (as randomized) Population	144	70 (48.6%)	24	10 (41.7%)	1.239 (0.762, 2.017) p=0.3876	1.409 (0.575, 3.450) p=0.4535	8.3% (-12.3%, 29.0%) p=0.4285	--
Age group								
< 65 years	100	51 (51.0%)	16	8 (50.0%)	1.020 (0.603, 1.727) p=0.9412	1.041 (0.362, 2.991) p=0.9408	1.0% (-25.4%, 27.4%) p=0.9408	0.4829
>= 65 years	44	19 (43.2%)	8	2 (25.0%)	1.727 (0.496, 6.012) p=0.3904	2.280 (0.413, 12.579) p=0.3442	18.2% (-15.2%, 51.6%) p=0.2858	
Sex group								
Male	100	46 (46.0%)	16	5 (31.3%)	1.472 (0.690, 3.139) p=0.3169	1.874 (0.607, 5.789) p=0.2751	14.8% (-10.0%, 39.5%) p=0.2423	0.3666
Female	44	24 (54.5%)	8	5 (62.5%)	0.873 (0.479, 1.591) p=0.6569	0.720 (0.153, 3.391) p=0.6778	-8.0% (-44.6%, 28.7%) p=0.6704	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:05:17

TABLE 2.3.2.1: Binary Outcome Analysis: 10-meter walk-run (Fast) achieving improvement from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population
Table page 2 of 5.

EPLONTERSEN			INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Race group								
white	112	53 (47.3%)	19	9 (47.4%)	0.999 (0.598, 1.668) p=0.9970	0.998 (0.377, 2.643) p=0.9970	-0.0% (-24.3%, 24.2%) p=0.9970	0.3181
other	30	16 (53.3%)	4	1 (25.0%)	2.133 (0.378, 12.034) p=0.3907	3.429 (0.319, 36.828) p=0.3091	28.3% (-17.7%, 74.4%) p=0.2277	
Region group								
North-America	21	10 (47.6%)	5	2 (40.0%)	1.190 (0.372, 3.811) p=0.7690	1.364 (0.188, 9.912) p=0.7593	7.6% (-40.3%, 55.6%) p=0.7555	0.2243
Europe	54	31 (57.4%)	10	3 (30.0%)	1.914 (0.722, 5.069) p=0.1917	3.145 (0.733, 13.489) p=0.1230	27.4% (-3.9%, 58.7%) p=0.0863	
Rest of World	69	29 (42.0%)	9	5 (55.6%)	0.757 (0.396, 1.444) p=0.3978	0.580 (0.143, 2.350) p=0.4454	-13.5% (-48.0%, 21.0%) p=0.4421	
Weight group								
< 65 kg	52	29 (55.8%)	4	3 (75.0%)	0.744 (0.402, 1.376) p=0.3454	0.420 (0.041, 4.313) p=0.4656	-19.2% (-63.8%, 25.3%) p=0.3973	0.3608
>= 65 kg	89	39 (43.8%)	19	7 (36.8%)	1.189 (0.631, 2.242) p=0.5918	1.337 (0.481, 3.715) p=0.5774	7.0% (-17.0%, 31.0%) p=0.5690	

Notes:
Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.
[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.
[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.
All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.
Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.
N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:05:17

TABLE 2.3.2.1: Binary Outcome Analysis: 10-meter walk-run (Fast) achieving improvement from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population
Table page 3 of 5.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
NIS at baseline group									
< 50	87	43 (49.4%)	17	8 (47.1%)	1.050 (0.608, 1.815) p=0.8605	1.099 (0.388, 3.114) p=0.8583	2.4% (-23.6%, 28.3%) p=0.8581	0.4973	
>=50	57	27 (47.4%)	7	2 (28.6%)	1.658 (0.498, 5.520) p=0.4101	2.250 (0.403, 12.569) p=0.3555	18.8% (-17.1%, 54.7%) p=0.3046		
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	53 (53.0%)	15	7 (46.7%)	1.136 (0.641, 2.012) p=0.6626	1.289 (0.434, 3.824) p=0.6476	6.3% (-20.7%, 33.4%) p=0.6466	0.9071	
no	44	17 (38.6%)	9	3 (33.3%)	1.159 (0.428, 3.139) p=0.7715	1.259 (0.277, 5.717) p=0.7652	5.3% (-28.7%, 39.3%) p=0.7598		
V30M Mutation group									
yes	85	46 (54.1%)	16	8 (50.0%)	1.082 (0.639, 1.835) p=0.7688	1.179 (0.405, 3.435) p=0.7621	4.1% (-22.6%, 30.8%) p=0.7624	0.6813	
no	59	24 (40.7%)	8	2 (25.0%)	1.627 (0.471, 5.618) p=0.4413	2.057 (0.382, 11.065) p=0.4008	15.7% (-16.8%, 48.2%) p=0.3447		

Notes:
Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.
[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.
[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.
All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.
Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.
N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:05:17

TABLE 2.3.2.1: Binary Outcome Analysis: 10-meter walk-run (Fast) achieving improvement from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population
Table page 4 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Disease Stage group								
Stage 1	115	56 (48.7%)	18	8 (44.4%)	1.096 (0.632, 1.898) p=0.7446	1.186 (0.437, 3.222) p=0.7373	4.3% (-20.5%, 29.0%) p=0.7359	0.6800
Stage 2	29	14 (48.3%)	6	2 (33.3%)	1.448 (0.439, 4.773) p=0.5428	1.867 (0.294, 11.837) p=0.5078	14.9% (-26.9%, 56.8%) p=0.4843	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL								
yes	100	53 (53.0%)	15	7 (46.7%)	1.136 (0.641, 2.012) p=0.6626	1.289 (0.434, 3.824) p=0.6476	6.3% (-20.7%, 33.4%) p=0.6466	0.9071
no	44	17 (38.6%)	9	3 (33.3%)	1.159 (0.428, 3.139) p=0.7715	1.259 (0.277, 5.717) p=0.7652	5.3% (-28.7%, 39.3%) p=0.7598	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis								
yes	39	20 (51.3%)	7	2 (28.6%)	1.795 (0.535, 6.023) p=0.3436	2.632 (0.455, 15.234) p=0.2801	22.7% (-14.2%, 59.7%) p=0.2285	0.3510
no	105	50 (47.6%)	17	8 (47.1%)	1.012 (0.588, 1.741) p=0.9659	1.023 (0.366, 2.855) p=0.9658	0.6% (-25.0%, 26.1%) p=0.9658	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:05:17

TABLE 2.3.2.1: Binary Outcome Analysis: 10-meter walk-run (Fast) achieving improvement from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population
Table page 5 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Cardiomyopathy								
yes	49	24 (49.0%)	9	2 (22.2%)	2.204 (0.628, 7.733) p=0.2172	3.360 (0.634, 17.819) p=0.1545	26.8% (-3.8%, 57.3%) p=0.0861	0.1588
no	95	46 (48.4%)	15	8 (53.3%)	0.908 (0.541, 1.522) p=0.7141	0.821 (0.276, 2.446) p=0.7239	-4.9% (-32.1%, 22.3%) p=0.7231	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR:

Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:05:17

TABLE 2.3.2.2: Binary Outcome Analysis: 10-meter walk-run (Fast) with deterioration from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population Table page 1 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Overall								
ITT (as randomized) Population	144	64 (44.4%)	24	10 (41.7%)	1.053 (0.638, 1.739) p=0.8388	1.190 (0.475, 2.978) p=0.7107	2.8% (-18.6%, 24.1%) p=0.7979	--
Age group								
< 65 years	100	44 (44.0%)	16	5 (31.3%)	1.408 (0.659, 3.010) p=0.3773	1.729 (0.559, 5.343) p=0.3418	12.8% (-12.0%, 37.5%) p=0.3118	0.2041
>= 65 years	44	20 (45.5%)	8	5 (62.5%)	0.727 (0.389, 1.361) p=0.3194	0.500 (0.106, 2.355) p=0.3806	-17.0% (-53.7%, 19.6%) p=0.3618	
Sex group								
Male	100	47 (47.0%)	16	7 (43.8%)	1.074 (0.594, 1.944) p=0.8129	1.140 (0.394, 3.301) p=0.8089	3.3% (-23.0%, 29.5%) p=0.8079	0.9140
Female	44	17 (38.6%)	8	3 (37.5%)	1.030 (0.391, 2.715) p=0.9519	1.049 (0.222, 4.967) p=0.9515	1.1% (-35.4%, 37.6%) p=0.9513	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:05:22

TABLE 2.3.2.2: Binary Outcome Analysis: 10-meter walk-run (Fast) with deterioration from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population

Table page 2 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Race group								
white	112	51 (45.5%)	19	7 (36.8%)	1.236 (0.663, 2.304) p=0.5048	1.433 (0.525, 3.910) p=0.4821	8.7% (-14.9%, 32.3%) p=0.4697	0.1636
other	30	13 (43.3%)	4	3 (75.0%)	0.578 (0.287, 1.161) p=0.1236	0.255 (0.024, 2.742) p=0.2594	-31.7% (-77.7%, 14.3%) p=0.1772	
Region group								
North-America	21	10 (47.6%)	5	3 (60.0%)	0.794 (0.341, 1.847) p=0.5918	0.606 (0.083, 4.405) p=0.6207	-12.4% (-60.3%, 35.6%) p=0.6129	0.7767
Europe	54	17 (31.5%)	10	3 (30.0%)	1.049 (0.376, 2.926) p=0.9266	1.072 (0.247, 4.660) p=0.9260	1.5% (-29.5%, 32.5%) p=0.9253	
Rest of World	69	37 (53.6%)	9	4 (44.4%)	1.207 (0.563, 2.587) p=0.6295	1.445 (0.357, 5.845) p=0.6054	9.2% (-25.4%, 43.7%) p=0.6024	
Weight group								
< 65 kg	52	18 (34.6%)	4	0 (0.0%)	3.491* (0.245, 49.660) p=0.3561	4.826* (0.246, 94.620) p=0.2999	34.6% (-64.2%, 133.5%) p=0.4925	0.4477
>= 65 kg	89	46 (51.7%)	19	9 (47.4%)	1.091 (0.652, 1.826) p=0.7398	1.189 (0.441, 3.205) p=0.7328	4.3% (-20.4%, 29.1%) p=0.7323	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:05:22

TABLE 2.3.2.2: Binary Outcome Analysis: 10-meter walk-run (Fast) with deterioration from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population

Table page 3 of 5.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
NIS at baseline group									
< 50	87	41 (47.1%)	17	6 (35.3%)	1.335 (0.676, 2.638) p=0.4054	1.634 (0.555, 4.812) p=0.3729	11.8% (-13.2%, 36.9%) p=0.3540	0.2255	
>=50	57	23 (40.4%)	7	4 (57.1%)	0.706 (0.345, 1.443) p=0.3402	0.507 (0.104, 2.482) p=0.4022	-16.8% (-55.6%, 22.0%) p=0.3964		
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	42 (42.0%)	15	5 (33.3%)	1.260 (0.594, 2.672) p=0.5468	1.448 (0.461, 4.549) p=0.5259	8.7% (-17.1%, 34.4%) p=0.5093	0.5512	
no	44	22 (50.0%)	9	5 (55.6%)	0.900 (0.468, 1.732) p=0.7525	0.800 (0.189, 3.382) p=0.7616	-5.6% (-41.2%, 30.1%) p=0.7601		
V30M Mutation group									
yes	85	33 (38.8%)	16	5 (31.3%)	1.242 (0.573, 2.695) p=0.5828	1.396 (0.445, 4.381) p=0.5674	7.6% (-17.4%, 32.5%) p=0.5521	0.4589	
no	59	31 (52.5%)	8	5 (62.5%)	0.841 (0.466, 1.515) p=0.5636	0.664 (0.145, 3.037) p=0.5978	-10.0% (-45.8%, 25.9%) p=0.5865		

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:05:23

TABLE 2.3.2.2: Binary Outcome Analysis: 10-meter walk-run (Fast) with deterioration from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population

Table page 4 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Disease Stage group								
Stage 1	115	54 (47.0%)	18	7 (38.9%)	1.207 (0.656, 2.224) p=0.5453	1.391 (0.504, 3.842) p=0.5242	8.1% (-16.2%, 32.4%) p=0.5152	0.3441
Stage 2	29	10 (34.5%)	6	3 (50.0%)	0.690 (0.268, 1.773) p=0.4406	0.526 (0.089, 3.103) p=0.4783	-15.5% (-59.1%, 28.1%) p=0.4853	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL								
yes	100	42 (42.0%)	15	5 (33.3%)	1.260 (0.594, 2.672) p=0.5468	1.448 (0.461, 4.549) p=0.5259	8.7% (-17.1%, 34.4%) p=0.5093	0.5512
no	44	22 (50.0%)	9	5 (55.6%)	0.900 (0.468, 1.732) p=0.7525	0.800 (0.189, 3.382) p=0.7616	-5.6% (-41.2%, 30.1%) p=0.7601	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis								
yes	39	14 (35.9%)	7	5 (71.4%)	0.503 (0.268, 0.942) p=0.0320	0.224 (0.038, 1.309) p=0.0967	-35.5% (-72.2%, 1.2%) p=0.0577	0.0243*
no	105	50 (47.6%)	17	5 (29.4%)	1.619 (0.755, 3.473) p=0.2160	2.182 (0.718, 6.629) p=0.1689	18.2% (-5.5%, 41.9%) p=0.1317	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:05:23

TABLE 2.3.2.2: Binary Outcome Analysis: 10-meter walk-run (Fast) with deterioration from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population

Table page 5 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Cardiomyopathy								
yes	49	18 (36.7%)	9	6 (66.7%)	0.551 (0.305, 0.994) p=0.0478	0.290 (0.065, 1.305) p=0.1067	-29.9% (-63.6%, 3.7%) p=0.0810	0.0208*
no	95	46 (48.4%)	15	4 (26.7%)	1.816 (0.765, 4.310) p=0.1762	2.582 (0.767, 8.684) p=0.1254	21.8% (-2.8%, 46.3%) p=0.0822	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:05:23

TABLE 2.3.2.3: Change from baseline (ANCOVA) in 10-meter walk-run (Fast) - ITT (as randomized) Population

Table page 1 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Overall					
Baseline value					
n	140	24			
Mean (SD)	1.2 (0.6)	1.2 (0.5)			
Actual value at week 37					
n	139	20			
Mean (SD)	1.3 (0.7)	1.4 (0.5)			
Change from baseline at week 37					
n	137	20			
Mean (SD)	0.10 (0.67)	0.13 (0.36)			
LS mean change (SE):	0.05 (0.07)	0.12 (0.14)	-0.06 (-0.35 ; 0.22)	-0.09 (-0.56, 0.39)	-
p-value			0.6576		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:05:26

TABLE 2.3.2.3: Change from baseline (ANCOVA) in 10-meter walk-run (Fast) - ITT (as randomized) Population

Table page 2 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Age group					
< 65 years					
Baseline value					
n	97	16			
Mean (SD)	1.2 (0.6)	1.2 (0.6)			
Actual value at week 37					
n	97	13			
Mean (SD)	1.3 (0.6)	1.4 (0.5)			
Change from baseline at week 37					
n	96	13			
Mean (SD)	0.06 (0.49)	0.12 (0.34)			
LS mean change (SE):	0.06 (0.07)	0.12 (0.18)	-0.06 (-0.43 ; 0.32)	-0.09 (-0.67, 0.50)	0.7849
p-value			0.7712		
>= 65 years					
Baseline value					
n	43	8			
Mean (SD)	1.0 (0.4)	1.1 (0.4)			
Actual value at week 37					
n	42	7			
Mean (SD)	1.2 (0.9)	1.2 (0.4)			
Change from baseline at week 37					
n	41	7			
Mean (SD)	0.18 (0.97)	0.14 (0.42)			
LS mean change (SE):	0.18 (0.10)	0.14 (0.24)	0.03 (-0.48 ; 0.55)	0.05 (-0.77, 0.87)	-
p-value			0.8992		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:05:26

TABLE 2.3.2.3: Change from baseline (ANCOVA) in 10-meter walk-run (Fast) - ITT (as randomized) Population

Table page 3 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Sex group					
Male					
Baseline value					
n	97	16			
Mean (SD)	1.2 (0.6)	1.1 (0.5)			
Actual value at week 37					
n	97	12			
Mean (SD)	1.3 (0.8)	1.3 (0.5)			
Change from baseline at week 37					
n	96	12			
Mean (SD)	0.06 (0.67)	0.09 (0.36)			
LS mean change (SE):	0.06 (0.07)	0.09 (0.18)	-0.03 (-0.42 ; 0.35)	-0.05 (-0.66, 0.55)	0.8834
p-value			0.8619		
Female					
Baseline value					
n	43	8			
Mean (SD)	1.1 (0.4)	1.3 (0.5)			
Actual value at week 37					
n	42	8			
Mean (SD)	1.3 (0.7)	1.5 (0.5)			
Change from baseline at week 37					
n	41	8			
Mean (SD)	0.20 (0.65)	0.19 (0.37)			
LS mean change (SE):	0.20 (0.10)	0.19 (0.23)	0.01 (-0.48 ; 0.50)	0.02 (-0.76, 0.80)	-
p-value			0.9607		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:05:27

TABLE 2.3.2.3: Change from baseline (ANCOVA) in 10-meter walk-run (Fast) - ITT (as randomized) Population

Table page 4 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Race group					
white					
Baseline value					
n	109	19			
Mean (SD)	1.2 (0.5)	1.1 (0.5)			
Actual value at week 37					
n	107	16			
Mean (SD)	1.3 (0.7)	1.4 (0.4)			
Change from baseline at week 37					
n	106	16			
Mean (SD)	0.10 (0.75)	0.19 (0.37)			
LS mean change (SE):	0.10 (0.06)	0.19 (0.16)	-0.09 (-0.42 ; 0.25)	-0.13 (-0.66, 0.40)	0.5187
p-value			0.6185		
other					
Baseline value					
n	29	4			
Mean (SD)	1.3 (0.7)	1.3 (0.6)			
Actual value at week 37					
n	30	4			
Mean (SD)	1.3 (0.8)	1.1 (0.7)			
Change from baseline at week 37					
n	29	4			
Mean (SD)	0.04 (0.20)	-0.12 (0.15)			
LS mean change (SE):	0.04 (0.12)	-0.12 (0.32)	0.16 (-0.51 ; 0.83)	0.25 (-0.84, 1.34)	-
p-value			0.6368		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:05:27

TABLE 2.3.2.3: Change from baseline (ANCOVA) in 10-meter walk-run (Fast) - ITT (as randomized) Population

Table page 5 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Region group					
North-America					
Baseline value					
n	20	5			
Mean (SD)	1.3 (0.4)	1.3 (0.4)			
Actual value at week 37					
n	21	5			
Mean (SD)	1.4 (0.7)	1.5 (0.3)			
Change from baseline at week 37					
n	20	5			
Mean (SD)	0.14 (0.89)	0.13 (0.48)			
LS mean change (SE):	0.14 (0.14)	0.13 (0.28)	0.01 (-0.62 ; 0.63)	0.01 (-1.02, 1.05)	0.9325
p-value			0.9824		
Europe					
Baseline value					
n	52	10			
Mean (SD)	1.1 (0.6)	1.1 (0.6)			
Actual value at week 37					
n	51	6			
Mean (SD)	1.4 (0.9)	1.5 (0.4)			
Change from baseline at week 37					
n	51	6			
Mean (SD)	0.25 (0.79)	0.22 (0.46)			
LS mean change (SE):	0.25 (0.09)	0.22 (0.26)	0.03 (-0.51 ; 0.57)	0.04 (-0.82, 0.91)	-
p-value			0.9182		
Rest of World					
Baseline value					
n	68	9			
Mean (SD)	1.2 (0.5)	1.1 (0.5)			
Actual value at week 37					
n	67	9			
Mean (SD)	1.2 (0.6)	1.2 (0.6)			
Change from baseline at week 37					
n	66	9			
Mean (SD)	-0.03 (0.43)	0.06 (0.22)			
LS mean change (SE):	-0.03 (0.08)	0.06 (0.21)	-0.09 (-0.54 ; 0.35)	-0.15 (-0.86, 0.56)	-
p-value			0.6764		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:05:27

TABLE 2.3.2.3: Change from baseline (ANCOVA) in 10-meter walk-run (Fast) - ITT (as randomized) Population

Table page 6 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Weight group					
< 65 kg					
Baseline value					
n	50	4			
Mean (SD)	1.1 (0.5)	0.9 (0.4)			
Actual value at week 37					
n	49	3			
Mean (SD)	1.2 (0.7)	1.3 (0.2)			
Change from baseline at week 37					
n	49	3			
Mean (SD)	0.11 (0.51)	0.26 (0.14)			
LS mean change (SE):	0.11 (0.09)	0.26 (0.37)	-0.14 (-0.89 ; 0.61)	-0.22 (-1.41, 0.98)	0.8305
p-value			0.7096		
>= 65 kg					
Baseline value					
n	88	19			
Mean (SD)	1.2 (0.6)	1.1 (0.5)			
Actual value at week 37					
n	87	16			
Mean (SD)	1.3 (0.8)	1.3 (0.5)			
Change from baseline at week 37					
n	86	16			
Mean (SD)	0.07 (0.74)	0.12 (0.39)			
LS mean change (SE):	0.07 (0.07)	0.12 (0.16)	-0.05 (-0.40 ; 0.29)	-0.08 (-0.62, 0.46)	-
p-value			0.7647		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:05:27

TABLE 2.3.2.3: Change from baseline (ANCOVA) in 10-meter walk-run (Fast) - ITT (as randomized) Population

Table page 7 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by NIS at baseline group					
< 50					
Baseline value					
n	86	17			
Mean (SD)	1.3 (0.6)	1.2 (0.6)			
Actual value at week 37					
n	86	14			
Mean (SD)	1.4 (0.7)	1.5 (0.5)			
Change from baseline at week 37					
n	85	14			
Mean (SD)	0.11 (0.71)	0.17 (0.39)			
LS mean change (SE):	0.11 (0.07)	0.17 (0.17)	-0.06 (-0.42 ; 0.31)	-0.09 (-0.66, 0.48)	0.7553
p-value			0.7561		
>=50					
Baseline value					
n	54	7			
Mean (SD)	0.9 (0.3)	1.0 (0.3)			
Actual value at week 37					
n	53	6			
Mean (SD)	1.0 (0.6)	1.1 (0.4)			
Change from baseline at week 37					
n	52	6			
Mean (SD)	0.07 (0.60)	0.02 (0.26)			
LS mean change (SE):	0.07 (0.09)	0.02 (0.26)	0.05 (-0.50 ; 0.59)	0.07 (-0.79, 0.94)	-
p-value			0.8673		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:05:28

TABLE 2.3.2.3: Change from baseline (ANCOVA) in 10-meter walk-run (Fast) - ITT (as randomized) Population

Table page 8 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Previous treatment with Tetramer Stabilizer group					
yes					
Baseline value					
n	97	15			
Mean (SD)	1.2 (0.6)	1.0 (0.6)			
Actual value at week 37					
n	98	12			
Mean (SD)	1.2 (0.6)	1.3 (0.5)			
Change from baseline at week 37					
n	96	12			
Mean (SD)	0.06 (0.52)	0.23 (0.42)			
LS mean change (SE):	0.06 (0.07)	0.23 (0.18)	-0.17 (-0.56 ; 0.22)	-0.26 (-0.87, 0.34)	0.2296
p-value			0.3871		
no					
Baseline value					
n	43	9			
Mean (SD)	1.1 (0.5)	1.4 (0.3)			
Actual value at week 37					
n	41	8			
Mean (SD)	1.3 (0.9)	1.4 (0.4)			
Change from baseline at week 37					
n	41	8			
Mean (SD)	0.18 (0.93)	-0.03 (0.18)			
LS mean change (SE):	0.18 (0.10)	-0.03 (0.23)	0.21 (-0.28 ; 0.70)	0.32 (-0.46, 1.10)	-
p-value			0.3956		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:05:28

TABLE 2.3.2.3: Change from baseline (ANCOVA) in 10-meter walk-run (Fast) - ITT (as randomized) Population

Table page 9 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by V30M Mutation group					
yes					
Baseline value					
n	84	16			
Mean (SD)	1.1 (0.5)	0.9 (0.4)			
Actual value at week 37					
n	83	13			
Mean (SD)	1.2 (0.7)	1.3 (0.4)			
Change from baseline at week 37					
n	82	13			
Mean (SD)	0.15 (0.72)	0.24 (0.39)			
LS mean change (SE):	0.15 (0.07)	0.24 (0.18)	-0.09 (-0.46 ; 0.29)	-0.14 (-0.73, 0.46)	0.5601
p-value			0.6452		
no					
Baseline value					
n	56	8			
Mean (SD)	1.3 (0.6)	1.6 (0.5)			
Actual value at week 37					
n	56	7			
Mean (SD)	1.3 (0.8)	1.6 (0.5)			
Change from baseline at week 37					
n	55	7			
Mean (SD)	0.01 (0.58)	-0.09 (0.14)			
LS mean change (SE):	0.01 (0.09)	-0.09 (0.24)	0.10 (-0.41 ; 0.60)	0.15 (-0.65, 0.96)	-
p-value			0.7011		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:05:28

TABLE 2.3.2.3: Change from baseline (ANCOVA) in 10-meter walk-run (Fast) - ITT (as randomized) Population

Table page 10 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Disease Stage group					
Stage 1					
Baseline value					
n	112	18			
Mean (SD)	1.3 (0.6)	1.2 (0.6)			
Actual value at week 37					
n	113	15			
Mean (SD)	1.4 (0.7)	1.5 (0.5)			
Change from baseline at week 37					
n	111	15			
Mean (SD)	0.08 (0.65)	0.15 (0.39)			
LS mean change (SE):	0.08 (0.06)	0.15 (0.17)	-0.07 (-0.42 ; 0.28)	-0.11 (-0.66, 0.43)	0.5905
p-value			0.6823		
Stage 2					
Baseline value					
n	28	6			
Mean (SD)	0.8 (0.3)	1.0 (0.4)			
Actual value at week 37					
n	26	5			
Mean (SD)	0.9 (0.8)	1.1 (0.4)			
Change from baseline at week 37					
n	26	5			
Mean (SD)	0.18 (0.75)	0.06 (0.28)			
LS mean change (SE):	0.18 (0.13)	0.06 (0.29)	0.12 (-0.50 ; 0.74)	0.18 (-0.82, 1.18)	-
p-value			0.6987		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:05:28

TABLE 2.3.2.3: Change from baseline (ANCOVA) in 10-meter walk-run (Fast) - ITT (as randomized) Population

Table page 11 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL					
yes					
Baseline value					
n	97	15			
Mean (SD)	1.2 (0.6)	1.0 (0.6)			
Actual value at week 37					
n	98	12			
Mean (SD)	1.2 (0.6)	1.3 (0.5)			
Change from baseline at week 37					
n	96	12			
Mean (SD)	0.06 (0.52)	0.23 (0.42)			
LS mean change (SE):	0.06 (0.07)	0.23 (0.18)	-0.17 (-0.56 ; 0.22)	-0.26 (-0.87, 0.34)	0.2296
p-value			0.3871		
no					
Baseline value					
n	43	9			
Mean (SD)	1.1 (0.5)	1.4 (0.3)			
Actual value at week 37					
n	41	8			
Mean (SD)	1.3 (0.9)	1.4 (0.4)			
Change from baseline at week 37					
n	41	8			
Mean (SD)	0.18 (0.93)	-0.03 (0.18)			
LS mean change (SE):	0.18 (0.10)	-0.03 (0.23)	0.21 (-0.28 ; 0.70)	0.32 (-0.46, 1.10)	-
p-value			0.3956		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:05:28

TABLE 2.3.2.3: Change from baseline (ANCOVA) in 10-meter walk-run (Fast) - ITT (as randomized) Population

Table page 12 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTENSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis					
yes					
Baseline value					
n	36	7			
Mean (SD)	1.1 (0.6)	1.4 (0.6)			
Actual value at week 37					
n	37	7			
Mean (SD)	1.3 (0.9)	1.3 (0.6)			
Change from baseline at week 37					
n	36	7			
Mean (SD)	0.17 (0.66)	-0.04 (0.26)			
LS mean change (SE):	0.17 (0.11)	-0.04 (0.24)	0.21 (-0.31 ; 0.73)	0.32 (-0.52, 1.16)	0.2798
p-value			0.4342		
no					
Baseline value					
n	104	17			
Mean (SD)	1.2 (0.5)	1.1 (0.5)			
Actual value at week 37					
n	102	13			
Mean (SD)	1.3 (0.7)	1.4 (0.4)			
Change from baseline at week 37					
n	101	13			
Mean (SD)	0.07 (0.67)	0.22 (0.38)			
LS mean change (SE):	0.07 (0.06)	0.22 (0.18)	-0.14 (-0.52 ; 0.23)	-0.22 (-0.81, 0.36)	-
p-value			0.4433		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:05:29

TABLE 2.3.2.3: Change from baseline (ANCOVA) in 10-meter walk-run (Fast) - ITT (as randomized) Population

Table page 13 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Cardiomyopathy					
yes					
Baseline value					
n	46	9			
Mean (SD)	1.1 (0.6)	1.3 (0.6)			
Actual value at week 37					
n	46	8			
Mean (SD)	1.2 (0.8)	1.4 (0.6)			
Change from baseline at week 37					
n	45	8			
Mean (SD)	0.11 (0.62)	-0.04 (0.24)			
LS mean change (SE):	0.11 (0.10)	-0.04 (0.23)	0.16 (-0.33 ; 0.64)	0.24 (-0.53, 1.01)	0.3268
p-value			0.5226		
no					
Baseline value					
n	94	15			
Mean (SD)	1.2 (0.5)	1.1 (0.4)			
Actual value at week 37					
n	93	12			
Mean (SD)	1.3 (0.7)	1.4 (0.4)			
Change from baseline at week 37					
n	92	12			
Mean (SD)	0.09 (0.69)	0.24 (0.39)			
LS mean change (SE):	0.09 (0.07)	0.24 (0.18)	-0.15 (-0.54 ; 0.24)	-0.24 (-0.85, 0.37)	-
p-value			0.4403		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:05:29

TABLE 2.4.1.1: Binary Outcome Analysis: PND achieving at least one stadium of improvement from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population
Table page 1 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Overall								
ITT (as randomized) Population	144	6 (4.2%)	24	1 (4.2%)	1.000* (0.126, 7.944) p=1.0000	0.822 (0.089, 7.575) p=0.8628	-1.0% (-18.0%, 16.0%) p=0.9103	--
Age group								
< 65 years	100	2 (2.0%)	16	1 (6.3%)	0.320 (0.031, 3.328) p=0.3402	0.306 (0.026, 3.587) p=0.3458	-4.3% (-4.3%, -4.3%) p=.	0.4778
>= 65 years	44	4 (9.1%)	8	0 (0.0%)	1.800* (0.106, 30.585) p=0.6842	1.889* (0.093, 38.469) p=0.6792	9.1% (9.1%, 9.1%) p=.	
Sex group								
Male	100	3 (3.0%)	16	1 (6.3%)	0.480 (0.053, 4.335) p=0.5133	0.464 (0.045, 4.757) p=0.5178	-3.3% (-15.6%, 9.1%) p=0.6052	0.6359
Female	44	3 (6.8%)	8	0 (0.0%)	1.400* (0.079, 24.827) p=0.8186	1.434* (0.068, 30.386) p=0.8171	6.8% (-62.9%, 76.5%) p=0.8479	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:05:34

TABLE 2.4.1.1: Binary Outcome Analysis: PND achieving at least one stadium of improvement from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population
Table page 2 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Race group								
white	112	4 (3.6%)	19	1 (5.3%)	0.679 (0.080, 5.748) p=0.7221	0.667 (0.070, 6.309) p=0.7236	-1.7% (-12.3%, 8.9%) p=0.7547	0.9829
other	30	2 (6.7%)	4	0 (0.0%)	0.806* (0.045, 14.449) p=0.8838	0.789* (0.032, 19.271) p=0.8846	6.7% (-91.7%, 105.1%) p=0.8944	
Region group								
North-America	21	1 (4.8%)	5	0 (0.0%)	0.818* (0.038, 17.637) p=0.8981	0.805* (0.029, 22.625) p=0.8985	6.9% (-81.7%, 95.5%) p=0.8779	0.4953
Europe	54	0 (0.0%)	10	1 (10.0%)	0.067* (0.003, 1.532) p=0.0904	0.058* (0.002, 1.535) p=0.0885	-11.9% (-46.3%, 22.4%) p=0.4959	
Rest of World	69	5 (7.2%)	9	0 (0.0%)	1.571* (0.094, 26.317) p=0.7533	1.620* (0.083, 31.710) p=0.7505	9.3% (-56.5%, 75.1%) p=0.7813	
Weight group								
< 65 kg	52	3 (5.8%)	4	0 (0.0%)	0.660* (0.039, 11.054) p=0.7729	0.636* (0.028, 14.359) p=0.7762	7.9% (-90.5%, 106.3%) p=0.8748	0.7116
>= 65 kg	89	3 (3.4%)	19	0 (0.0%)	1.556* (0.084, 28.938) p=0.7671	1.578* (0.078, 31.811) p=0.7660	5.6% (-39.8%, 51.0%) p=0.8086	

Notes:
Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.
[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.
[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.
All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.
Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.
N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:05:34

TABLE 2.4.1.1: Binary Outcome Analysis: PND achieving at least one stadium of improvement from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population
Table page 3 of 5.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
NIS at baseline group									
< 50	87	2 (2.3%)	17	1 (5.9%)	0.391 (0.038, 4.071) p=0.4320	0.376 (0.032, 4.403) p=0.4362	-3.4% (-19.5%, 12.6%) p=0.6733	0.6762	
>=50	57	4 (7.0%)	7	0 (0.0%)	1.241* (0.074, 20.966) p=0.8808	1.262* (0.062, 25.854) p=0.8802	9.1% (-65.5%, 83.6%) p=0.8110		
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	3 (3.0%)	15	1 (6.7%)	0.450 (0.050, 4.050) p=0.4763	0.433 (0.042, 4.457) p=0.4816	-3.7% (-16.7%, 9.4%) p=0.5821	0.5632	
no	44	3 (6.8%)	9	0 (0.0%)	1.556* (0.087, 27.791) p=0.7639	1.602* (0.076, 33.696) p=0.7616	6.8% (-58.9%, 72.6%) p=0.8390		
V30M Mutation group									
yes	85	2 (2.4%)	16	0 (0.0%)	0.988* (0.050, 19.683) p=0.9939	0.988* (0.045, 21.539) p=0.9939	4.6% (-44.8%, 54.0%) p=0.8545	0.6307	
no	59	4 (6.8%)	8	1 (12.5%)	0.542 (0.069, 4.269) p=0.5611	0.509 (0.050, 5.223) p=0.5698	-5.5% (-32.4%, 21.5%) p=0.6917		

Notes:
Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.
[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.
[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.
All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.
Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.
N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:05:34

TABLE 2.4.1.1: Binary Outcome Analysis: PND achieving at least one stadium of improvement from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population
Table page 4 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Disease Stage group								
Stage 1	115	3 (2.6%)	18	1 (5.6%)	0.470 (0.052, 4.272) p=0.5022 1.633*	0.455 (0.045, 4.633) p=0.5063 1.717*	-2.9% (-13.9%, 8.0%) p=0.5987 10.3% (-70.4%, 91.1%) p=0.8018	0.6001
Stage 2	29	3 (10.3%)	6	0 (0.0%)	(0.095, 28.143) p=0.7355	(0.079, 37.541) p=0.7313		
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL								
yes	100	3 (3.0%)	15	1 (6.7%)	0.450 (0.050, 4.050) p=0.4763 1.556*	0.433 (0.042, 4.457) p=0.4816 1.602*	-3.7% (-16.7%, 9.4%) p=0.5821 6.8% (-58.9%, 72.6%) p=0.8390	0.5632
no	44	3 (6.8%)	9	0 (0.0%)	(0.087, 27.791) p=0.7639	(0.076, 33.696) p=0.7616		
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis								
yes	39	1 (2.6%)	7	1 (14.3%)	0.179 (0.013, 2.547) p=0.2044 1.868*	0.158 (0.009, 2.877) p=0.2126 1.915*	-11.7% (-38.1%, 14.7%) p=0.3840 4.8% (-42.9%, 52.5%) p=0.8449	0.2272
no	105	5 (4.8%)	17	0 (0.0%)	(0.108, 32.344) p=0.6676	(0.101, 36.204) p=0.6647		

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:05:34

TABLE 2.4.1.1: Binary Outcome Analysis: PND achieving at least one stadium of improvement from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population
Table page 5 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Cardiomyopathy								
yes	49	2 (4.1%)	9	1 (11.1%)	0.367 (0.037, 3.638) p=0.3920	0.340 (0.028, 4.209) p=0.4010	-6.7% (-31.6%, 18.2%) p=0.5973	0.4263
no	95	4 (4.2%)	15	0 (0.0%)	1.500* (0.085, 26.546) p=0.7821	1.525* (0.078, 29.745) p=0.7808	6.4% (-44.5%, 57.4%) p=0.8051	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:05:35

TABLE 2.4.1.2: Binary Outcome Analysis: PND with at least one stadium of deterioration from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population
Table page 1 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Overall								
ITT (as randomized) Population	144	16 (11.1%)	24	0 (0.0%)	5.690* (0.353, 91.830) p=0.2205	6.292* (0.365, 108.389) p=0.2054	10.6% (-28.6%, 49.8%) p=0.5959	--
Age group								
< 65 years	100	8 (8.0%)	16	0 (0.0%)	2.861* (0.173, 47.314) p=0.4627	3.032* (0.167, 55.104) p=0.4534	8.0% (8.0%, 8.0%) p=.	0.4831
>= 65 years	44	8 (18.2%)	8	0 (0.0%)	3.400* (0.215, 53.769) p=0.3850	3.959* (0.208, 75.505) p=0.3603	18.2% (18.2%, 18.2%) p=.	
Sex group								
Male	100	10 (10.0%)	16	0 (0.0%)	3.535* (0.217, 57.555) p=0.3751	3.829* (0.214, 68.558) p=0.3618	10.0% (10.0%, 10.0%) p=.	0.8721
Female	44	6 (13.6%)	8	0 (0.0%)	2.600* (0.160, 42.161) p=0.5014	2.870* (0.147, 55.989) p=0.4868	13.6% (13.6%, 13.6%) p=.	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:05:39

TABLE 2.4.1.2: Binary Outcome Analysis: PND with at least one stadium of deterioration from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population
Table page 2 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Race group								
white	112	11 (9.8%)	19	0 (0.0%)	4.071* (0.250, 66.357) p=0.3243	4.419* (0.250, 78.136) p=0.3107	11.8% (-33.7%, 57.2%) p=0.6115	0.9647
other	30	5 (16.7%)	4	0 (0.0%)	1.774* (0.115, 27.385) p=0.6813	1.941* (0.091, 41.550) p=0.6713	18.3% (-80.8%, 117.3%) p=0.7174	
Region group								
North-America	21	2 (9.5%)	5	0 (0.0%)	1.364* (0.075, 24.760) p=0.8339	1.410* (0.059, 33.926) p=0.8324	11.5% (-77.4%, 100.4%) p=0.8001	0.5579
Europe	54	2 (3.7%)	10	0 (0.0%)	1.000* (0.051, 19.425) p=1.0000	1.000* (0.045, 22.372) p=1.0000	5.9% (-56.5%, 68.4%) p=0.8525	
Rest of World	69	12 (17.4%)	9	0 (0.0%)	3.571* (0.229, 55.752) p=0.3639	4.130* (0.225, 75.734) p=0.3392	19.0% (-47.1%, 85.0%) p=0.5732	
Weight group								
< 65 kg	52	7 (13.5%)	4	0 (0.0%)	1.415* (0.094, 21.308) p=0.8019	1.484* (0.072, 30.464) p=0.7981	15.2% (-83.3%, 113.8%) p=0.7618	0.8006
>= 65 kg	89	9 (10.1%)	19	0 (0.0%)	4.222* (0.256, 69.588) p=0.3137	4.602* (0.257, 82.526) p=0.2999	12.0% (-33.5%, 57.6%) p=0.6042	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:05:40

TABLE 2.4.1.2: Binary Outcome Analysis: PND with at least one stadium of deterioration from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population
Table page 3 of 5.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
NIS at baseline group									
< 50	87	8 (9.2%)	17	0 (0.0%)	3.477* (0.210, 57.569) p=0.3842	3.742* (0.206, 67.924) p=0.3722	11.2% (-36.9%, 59.3%) p=0.6487	0.8673	
>=50	57	8 (14.0%)	7	0 (0.0%)	2.345* (0.149, 36.853) p=0.5443	2.576* (0.134, 49.397) p=0.5302	15.8% (-59.0%, 90.5%) p=0.6790		
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	13 (13.0%)	15	0 (0.0%)	4.277* (0.267, 68.462) p=0.3043	4.783* (0.270, 84.684) p=0.2858	14.8% (-36.3%, 65.9%) p=0.5706	0.4161	
no	44	3 (6.8%)	9	0 (0.0%)	1.556* (0.087, 27.791) p=0.7639	1.602* (0.076, 33.696) p=0.7616	8.9% (-57.1%, 74.9%) p=0.7914		
V30M Mutation group									
yes	85	8 (9.4%)	16	0 (0.0%)	3.360* (0.203, 55.501) p=0.3969	3.619* (0.199, 65.861) p=0.3849	11.4% (-38.2%, 60.9%) p=0.6526	0.8519	
no	59	8 (13.6%)	8	0 (0.0%)	2.550* (0.161, 40.483) p=0.5069	2.806* (0.148, 53.235) p=0.4921	15.3% (-54.6%, 85.3%) p=0.6676		

Notes:
Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.
[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.
[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.
All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.
Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.
N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:05:40

TABLE 2.4.1.2: Binary Outcome Analysis: PND with at least one stadium of deterioration from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population
Table page 4 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Disease Stage group								
Stage 1	115	11 (9.6%)	18	0 (0.0%)	3.767* (0.231, 61.308) p=0.3514	4.072* (0.230, 72.120) p=0.3383	11.5% (-35.1%, 58.2%) p=0.6280	0.7403
Stage 2	29	5 (17.2%)	6	0 (0.0%)	2.567* (0.160, 41.195) p=0.5057	2.918* (0.142, 59.888) p=0.4873	18.8% (-62.5%, 100.2%) p=0.6500	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL								
yes	100	13 (13.0%)	15	0 (0.0%)	4.277* (0.267, 68.462) p=0.3043	4.783* (0.270, 84.684) p=0.2858	14.8% (-36.3%, 65.9%) p=0.5706	0.4161
no	44	3 (6.8%)	9	0 (0.0%)	1.556* (0.087, 27.791) p=0.7639	1.602* (0.076, 33.696) p=0.7616	8.9% (-57.1%, 74.9%) p=0.7914	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis								
yes	39	8 (20.5%)	7	0 (0.0%)	3.400* (0.218, 53.148) p=0.3830	4.048* (0.209, 78.209) p=0.3548	20.5% (20.5%, 20.5%) p=.	0.4342
no	105	8 (7.6%)	17	0 (0.0%)	2.887* (0.174, 47.856) p=0.4593	3.051* (0.168, 55.299) p=0.4504	7.6% (7.6%, 7.6%) p=.	

Notes:
Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.
[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.
[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.
All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.
Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.
N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:05:40

TABLE 2.4.1.2: Binary Outcome Analysis: PND with at least one stadium of deterioration from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population
Table page 5 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Cardiomyopathy								
yes	49	9 (18.4%)	9	0 (0.0%)	3.800* (0.240, 60.134) p=0.3434	4.457* (0.238, 83.488) p=0.3175	19.9% (-46.4%, 86.2%) p=0.5565	0.3915
no	95	7 (7.4%)	15	0 (0.0%)	2.500* (0.150, 41.665) p=0.5232	2.627* (0.143, 48.377) p=0.5159	9.4% (-41.6%, 60.5%) p=0.7171	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR:

Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:05:40

TABLE 2.4.2.1: Binary Outcome Analysis: PND achieving at least two stadiums of improvement from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population
Table page 1 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Overall								
ITT (as randomized) Population	144	1 (0.7%)	24	0 (0.0%)	0.517* (0.022, 12.343) p=0.6838	0.512* (0.020, 12.937) p=0.6846	0.5% (-42.3%, 43.3%) p=0.9821	--
Age group								
< 65 years	100	0 (0.0%)	16	0 (0.0%)	0.168* (0.003, 8.201) p=0.3688	0.164* (0.003, 8.564) p=0.3705	0.0% (-52.8%, 52.8%) p=1.0000	0.9864
>= 65 years	44	1 (2.3%)	8	0 (0.0%)	0.600* (0.027, 13.582) p=0.7483	0.586* (0.022, 15.640) p=0.7499	4.5% (-65.3%, 74.4%) p=0.8985	
Sex group								
Male	100	0 (0.0%)	16	0 (0.0%)	0.168* (0.003, 8.201) p=0.3688	0.164* (0.003, 8.564) p=0.3705	0.0% (-52.8%, 52.8%) p=1.0000	0.9864
Female	44	1 (2.3%)	8	0 (0.0%)	0.600* (0.027, 13.582) p=0.7483	0.586* (0.022, 15.640) p=0.7499	4.5% (-65.3%, 74.4%) p=0.8985	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:05:45

TABLE 2.4.2.1: Binary Outcome Analysis: PND achieving at least two stadiums of improvement from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population
Table page 2 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Race group								
white	112	1 (0.9%)	19	0 (0.0%)	0.531* (0.022, 12.579) p=0.6951	0.525* (0.021, 13.351) p=0.6961	3.1% (-42.2%, 48.5%) p=0.8920	0.5297
other	30	0 (0.0%)	4	0 (0.0%)	0.161* (0.004, 7.242) p=0.3472	0.148* (0.003, 8.409) p=0.3536	-0.0% (-104.3%, 104.3%) p=1.0000	
Region group								
North-America	21	0 (0.0%)	5	0 (0.0%)	0.273* (0.006, 12.370) p=0.5044	0.256* (0.005, 14.396) p=0.5073	-0.0% (-97.5%, 97.5%) p=1.0000	0.9700
Europe	54	0 (0.0%)	10	0 (0.0%)	0.200* (0.004, 9.551) p=0.4145	0.193* (0.004, 10.261) p=0.4168	-0.0% (-67.5%, 67.5%) p=1.0000	
Rest of World	69	1 (1.4%)	9	0 (0.0%)	0.429* (0.019, 9.816) p=0.5959	0.416* (0.016, 10.966) p=0.5994	3.7% (-62.0%, 69.4%) p=0.9115	
Weight group								
< 65 kg	52	1 (1.9%)	4	0 (0.0%)	0.283* (0.013, 6.075) p=0.4198	0.262* (0.009, 7.416) p=0.4324	4.2% (-94.1%, 102.5%) p=0.9333	0.6633
>= 65 kg	89	0 (0.0%)	19	0 (0.0%)	0.222* (0.005, 10.868) p=0.4485	0.218* (0.004, 11.320) p=0.4496	0.0% (-49.5%, 49.5%) p=1.0000	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:05:45

TABLE 2.4.2.1: Binary Outcome Analysis: PND achieving at least two stadiums of improvement from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population
Table page 3 of 5.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
NIS at baseline group									
< 50	87	0 (0.0%)	17	0 (0.0%)	0.205* (0.004, 9.975) p=0.4236	0.200* (0.004, 10.422) p=0.4249	0.0% (-52.0%, 52.0%) p=1.0000	0.8708	
>=50	57	1 (1.8%)	7	0 (0.0%)	0.414* (0.018, 9.316) p=0.5786	0.398* (0.015, 10.690) p=0.5833	4.0% (-70.4%, 78.5%) p=0.9155		
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	0 (0.0%)	15	0 (0.0%)	0.158* (0.003, 7.704) p=0.3525	0.154* (0.003, 8.060) p=0.3544	-0.0% (-54.3%, 54.3%) p=1.0000	0.9185	
no	44	1 (2.3%)	9	0 (0.0%)	0.667* (0.029, 15.195) p=0.7994	0.655* (0.025, 17.354) p=0.8003	4.5% (-61.3%, 70.4%) p=0.8925		
V30M Mutation group									
yes	85	0 (0.0%)	16	0 (0.0%)	0.198* (0.004, 9.623) p=0.4135	0.193* (0.004, 10.075) p=0.4149	0.0% (-53.4%, 53.4%) p=1.0000	0.9322	
no	59	1 (1.7%)	8	0 (0.0%)	0.450* (0.020, 10.221) p=0.6163	0.436* (0.016, 11.590) p=0.6196	4.0% (-65.7%, 73.7%) p=0.9110		

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:05:45

TABLE 2.4.2.1: Binary Outcome Analysis: PND achieving at least two stadiums of improvement from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population
Table page 4 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Disease Stage group								
Stage 1	115	0 (0.0%)	18	0 (0.0%)	0.164* (0.003, 8.010) p=0.3620	0.160* (0.003, 8.323) p=0.3635	-0.0% (-49.7%, 49.7%) p=1.0000	0.9969
Stage 2	29	1 (3.4%)	6	0 (0.0%)	0.700* (0.032, 15.431) p=0.8212	0.684* (0.025, 18.776) p=0.8223	5.7% (-75.0%, 86.4%) p=0.8903	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL								
yes	100	0 (0.0%)	15	0 (0.0%)	0.158* (0.003, 7.704) p=0.3525	0.154* (0.003, 8.060) p=0.3544	-0.0% (-54.3%, 54.3%) p=1.0000	0.9185
no	44	1 (2.3%)	9	0 (0.0%)	0.667* (0.029, 15.195) p=0.7994	0.655* (0.025, 17.354) p=0.8003	4.5% (-61.3%, 70.4%) p=0.8925	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis								
yes	39	0 (0.0%)	7	0 (0.0%)	0.200* (0.004, 9.359) p=0.4121	0.190* (0.003, 10.335) p=0.4151	0.0% (-80.5%, 80.5%) p=1.0000	0.6784
no	105	1 (1.0%)	17	0 (0.0%)	0.509* (0.022, 12.024) p=0.6758	0.502* (0.020, 12.833) p=0.6771	3.2% (-44.7%, 51.1%) p=0.8956	

Notes:
Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.
[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.
[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.
All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.
Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.
N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:05:45

TABLE 2.4.2.1: Binary Outcome Analysis: PND achieving at least two stadiums of improvement from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population
Table page 5 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Cardiomyopathy								
yes	49	1 (2.0%)	9	0 (0.0%)	0.600* (0.026, 13.694) p=0.7489	0.588* (0.022, 15.543) p=0.7504	4.3% (-61.5%, 70.1%) p=0.8978	0.9497
no	95	0 (0.0%)	15	0 (0.0%)	0.167* (0.003, 8.103) p=0.3659	0.162* (0.003, 8.484) p=0.3677	-0.0% (-54.5%, 54.5%) p=1.0000	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:05:46

TABLE 2.4.2.2: Binary Outcome Analysis: PND with at least two stadiums of deterioration from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population
Table page 1 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Overall								
ITT (as randomized) Population	144	1 (0.7%)	24	0 (0.0%)	0.517* (0.022, 12.343) p=0.6838	0.512* (0.020, 12.937) p=0.6846	0.5% (-41.4%, 42.4%) p=0.9813	--
Age group								
< 65 years	100	1 (1.0%)	16	0 (0.0%)	0.505* (0.021, 11.891) p=0.6716	0.497* (0.019, 12.737) p=0.6730	3.3% (-46.1%, 52.6%) p=0.8971	0.7204
>= 65 years	44	0 (0.0%)	8	0 (0.0%)	0.200* (0.004, 9.437) p=0.4131	0.191* (0.004, 10.304) p=0.4159	-0.0% (-75.3%, 75.3%) p=1.0000	
Sex group								
Male	100	1 (1.0%)	16	0 (0.0%)	0.505* (0.021, 11.891) p=0.6716	0.497* (0.019, 12.737) p=0.6730	3.3% (-46.1%, 52.6%) p=0.8971	0.7204
Female	44	0 (0.0%)	8	0 (0.0%)	0.200* (0.004, 9.437) p=0.4131	0.191* (0.004, 10.304) p=0.4159	-0.0% (-75.3%, 75.3%) p=1.0000	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:05:51

TABLE 2.4.2.2: Binary Outcome Analysis: PND with at least two stadiums of deterioration from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population
Table page 2 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Race group								
white	112	1 (0.9%)	19	0 (0.0%)	0.531* (0.022, 12.579) p=0.6951	0.525* (0.021, 13.351) p=0.6961	3.1% (-42.2%, 48.5%) p=0.8920	0.5297
other	30	0 (0.0%)	4	0 (0.0%)	0.161* (0.004, 7.242) p=0.3472	0.148* (0.003, 8.409) p=0.3536	-0.0% (-104.3%, 104.3%) p=1.0000	
Region group								
North-America	21	0 (0.0%)	5	0 (0.0%)	0.273* (0.006, 12.370) p=0.5044	0.256* (0.005, 14.396) p=0.5073	-0.0% (-97.5%, 97.5%) p=1.0000	0.9700
Europe	54	0 (0.0%)	10	0 (0.0%)	0.200* (0.004, 9.551) p=0.4145	0.193* (0.004, 10.261) p=0.4168	-0.0% (-67.5%, 67.5%) p=1.0000	
Rest of World	69	1 (1.4%)	9	0 (0.0%)	0.429* (0.019, 9.816) p=0.5959	0.416* (0.016, 10.966) p=0.5994	3.7% (-62.0%, 69.4%) p=0.9115	
Weight group								
< 65 kg	52	1 (1.9%)	4	0 (0.0%)	0.283* (0.013, 6.075) p=0.4198	0.262* (0.009, 7.416) p=0.4324	4.2% (-94.1%, 102.5%) p=0.9333	0.6633
>= 65 kg	89	0 (0.0%)	19	0 (0.0%)	0.222* (0.005, 10.868) p=0.4485	0.218* (0.004, 11.320) p=0.4496	-0.0% (-49.5%, 49.5%) p=1.0000	

Notes:
Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.
[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.
[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.
All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.
Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.
N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:05:51

TABLE 2.4.2.2: Binary Outcome Analysis: PND with at least two stadiums of deterioration from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population
Table page 3 of 5.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
NIS at baseline group									
< 50	87	1 (1.1%)	17	0 (0.0%)	0.614* (0.026, 14.467) p=0.7620	0.607* (0.024, 15.522) p=0.7627	3.4% (-44.5%, 51.4%) p=0.8889	0.6166	
>=50	57	0 (0.0%)	7	0 (0.0%)	0.138* (0.003, 6.479) p=0.3132	0.130* (0.002, 7.073) p=0.3174	-0.0% (-78.5%, 78.5%) p=1.0000		
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	0 (0.0%)	15	0 (0.0%)	0.158* (0.003, 7.704) p=0.3525	0.154* (0.003, 8.060) p=0.3544	0.0% (-54.3%, 54.3%) p=1.0000	0.9185	
no	44	1 (2.3%)	9	0 (0.0%)	0.667* (0.029, 15.195) p=0.7994	0.655* (0.025, 17.354) p=0.8003	4.5% (-61.3%, 70.4%) p=0.8925		
V30M Mutation group									
yes	85	1 (1.2%)	16	0 (0.0%)	0.593* (0.025, 13.951) p=0.7457	0.586* (0.023, 15.014) p=0.7466	3.4% (-46.0%, 52.9%) p=0.8913	0.6702	
no	59	0 (0.0%)	8	0 (0.0%)	0.150* (0.003, 7.097) p=0.3350	0.143* (0.003, 7.686) p=0.3385	-0.0% (-73.8%, 73.8%) p=1.0000		

Notes:
Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.
[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.
[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.
All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.
Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.
N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:05:51

TABLE 2.4.2.2: Binary Outcome Analysis: PND with at least two stadiums of deterioration from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population
Table page 4 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Disease Stage group								
Stage 1	115	1 (0.9%)	18	0 (0.0%)	0.491* (0.021, 11.624) p=0.6598	0.485* (0.019, 12.353) p=0.6611	3.1% (-43.4%, 49.7%) p=0.8956	0.6646
Stage 2	29	0 (0.0%)	6	0 (0.0%)	0.233* (0.005, 10.776) p=0.4567	0.220* (0.004, 12.162) p=0.4598	-0.0% (-87.9%, 87.9%) p=1.0000	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL								
yes	100	0 (0.0%)	15	0 (0.0%)	0.158* (0.003, 7.704) p=0.3525	0.154* (0.003, 8.060) p=0.3544	0.0% (-54.3%, 54.3%) p=1.0000	0.9185
no	44	1 (2.3%)	9	0 (0.0%)	0.667* (0.029, 15.195) p=0.7994	0.655* (0.025, 17.354) p=0.8003	4.5% (-61.3%, 70.4%) p=0.8925	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis								
yes	39	0 (0.0%)	7	0 (0.0%)	0.200* (0.004, 9.359) p=0.4121	0.190* (0.003, 10.335) p=0.4151	0.0% (-80.5%, 80.5%) p=1.0000	0.6784
no	105	1 (1.0%)	17	0 (0.0%)	0.509* (0.022, 12.024) p=0.6758	0.502* (0.020, 12.833) p=0.6771	3.2% (-44.7%, 51.1%) p=0.8956	

Notes:
Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.
[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.
[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.
All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.
Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.
N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:05:52

TABLE 2.4.2.2: Binary Outcome Analysis: PND with at least two stadiums of deterioration from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population
Table page 5 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Cardiomyopathy								
yes	49	0 (0.0%)	9	0 (0.0%)	0.200* (0.004, 9.500) p=0.4139	0.192* (0.004, 10.281) p=0.4164	0.0% (-71.1%, 71.1%) p=1.0000	0.7629
no	95	1 (1.1%)	15	0 (0.0%)	0.500* (0.021, 11.745) p=0.6669	0.492* (0.019, 12.632) p=0.6684	3.3% (-47.7%, 54.3%) p=0.8986	

Notes:
Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.
[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.
[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.
All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.
Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.
N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:05:52

TABLE 2.5.1: Binary Outcome Analysis: R-ODS achieving >=7.2 points improvement from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population

Table page 1 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Overall								
ITT (as randomized) Population	144	9 (6.3%)	24	0 (0.0%)	3.276* (0.197, 54.519) p=0.4082	3.435* (0.194, 60.966) p=0.4003	3.6% (-37.0%, 44.2%) p=0.8609	--
Age group								
< 65 years	100	8 (8.0%)	16	0 (0.0%)	2.861* (0.173, 47.314) p=0.4627	3.032* (0.167, 55.104) p=0.4534	10.0% (-39.4%, 59.5%) p=0.6907	0.3810
>= 65 years	44	1 (2.3%)	8	0 (0.0%)	0.600* (0.027, 13.582) p=0.7483	0.586* (0.022, 15.640) p=0.7499	4.5% (-65.3%, 74.4%) p=0.8985	
Sex group								
Male	100	7 (7.0%)	16	0 (0.0%)	2.525* (0.151, 42.198) p=0.5192	2.647* (0.144, 48.599) p=0.5122	9.1% (-40.3%, 58.5%) p=0.7186	0.6216
Female	44	2 (4.5%)	8	0 (0.0%)	1.000* (0.052, 19.122) p=1.0000	1.000* (0.044, 22.746) p=1.0000	6.7% (-63.1%, 76.6%) p=0.8501	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:56:16

TABLE 2.5.1: Binary Outcome Analysis: R-ODS achieving >=7.2 points improvement from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population

Table page 2 of 5.

EPLONTERSEN			INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Race group								
white	112	7 (6.3%)	19	0 (0.0%)	2.655* (0.158, 44.672) p=0.4978	2.773* (0.152, 50.549) p=0.4913	8.4% (-37.0%, 53.7%) p=0.7177	0.6512
other	30	2 (6.7%)	4	0 (0.0%)	0.806* (0.045, 14.449) p=0.8838	0.789* (0.032, 19.271) p=0.8846	8.8% (-89.9%, 107.4%) p=0.8618	
Region group								
North-America	21	1 (4.8%)	5	0 (0.0%)	0.818* (0.038, 17.637) p=0.8981	0.805* (0.029, 22.625) p=0.8985	6.9% (-81.7%, 95.5%) p=0.8779	0.7879
Europe	54	1 (1.9%)	10	0 (0.0%)	0.600* (0.026, 13.786) p=0.7494	0.589* (0.022, 15.465) p=0.7507	4.1% (-58.3%, 66.6%) p=0.8969	
Rest of World	69	7 (10.1%)	9	0 (0.0%)	2.143* (0.132, 34.713) p=0.5917	2.280* (0.120, 43.255) p=0.5831	12.1% (-53.8%, 77.9%) p=0.7192	
Weight group								
< 65 kg	52	1 (1.9%)	4	0 (0.0%)	0.283* (0.013, 6.075) p=0.4198	0.262* (0.009, 7.416) p=0.4324	1.9% (-96.1%, 100.0%) p=0.9693	0.1812
>= 65 kg	89	8 (9.0%)	19	0 (0.0%)	3.778* (0.227, 62.793) p=0.3540	4.067* (0.225, 73.528) p=0.3421	9.0% (-36.4%, 54.3%) p=0.6977	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:56:16

TABLE 2.5.1: Binary Outcome Analysis: R-ODS achieving >=7.2 points improvement from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population

Table page 3 of 5.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
NIS at baseline group									
< 50	87	5 (5.7%)	17	0 (0.0%)	2.250* (0.130, 38.910) p=0.5771	2.333* (0.123, 44.166) p=0.5723	7.9% (-40.1%, 55.9%) p=0.7474	0.8487	
>=50	57	4 (7.0%)	7	0 (0.0%)	1.241* (0.074, 20.966) p=0.8808	1.262* (0.062, 25.854) p=0.8802	9.1% (-65.5%, 83.6%) p=0.8110		
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	6 (6.0%)	15	0 (0.0%)	2.059* (0.122, 34.817) p=0.6166	2.132* (0.114, 39.779) p=0.6121	6.0% (6.0%, 6.0%) p=.	0.9588	
no	44	3 (6.8%)	9	0 (0.0%)	1.556* (0.087, 27.791) p=0.7639	1.602* (0.076, 33.696) p=0.7616	6.8% (6.8%, 6.8%) p=.		
V30M Mutation group									
yes	85	6 (7.1%)	16	0 (0.0%)	2.570* (0.152, 43.503) p=0.5132	2.698* (0.145, 50.272) p=0.5061	9.1% (-40.3%, 58.6%) p=0.7174	0.6296	
no	59	3 (5.1%)	8	0 (0.0%)	1.050* (0.059, 18.689) p=0.9735	1.053* (0.050, 22.229) p=0.9735	7.3% (-62.5%, 77.0%) p=0.8385		

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:56:16

TABLE 2.5.1: Binary Outcome Analysis: R-ODS achieving >=7.2 points improvement from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population

Table page 4 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Disease Stage group								
Stage 1	115	6 (5.2%)	18	0 (0.0%)	2.129* (0.125, 36.272) p=0.6013	2.196* (0.119, 40.655) p=0.5972	5.2% (5.2%, 5.2%) p=.	0.8890
Stage 2	29	3 (10.3%)	6	0 (0.0%)	1.633* (0.095, 28.143) p=0.7355	1.717* (0.079, 37.541) p=0.7313	10.3% (10.3%, 10.3%) p=.	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL								
yes	100	6 (6.0%)	15	0 (0.0%)	2.059* (0.122, 34.817) p=0.6166	2.132* (0.114, 39.779) p=0.6121	6.0% (6.0%, 6.0%) p=.	0.9588
no	44	3 (6.8%)	9	0 (0.0%)	1.556* (0.087, 27.791) p=0.7639	1.602* (0.076, 33.696) p=0.7616	6.8% (6.8%, 6.8%) p=.	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis								
yes	39	3 (7.7%)	7	0 (0.0%)	1.400* (0.080, 24.552) p=0.8179	1.438* (0.067, 30.849) p=0.8162	9.7% (-65.1%, 84.5%) p=0.7985	0.9425
no	105	6 (5.7%)	17	0 (0.0%)	2.208* (0.130, 37.509) p=0.5838	2.286* (0.123, 42.434) p=0.5790	7.9% (-40.1%, 55.8%) p=0.7480	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:56:16

TABLE 2.5.1: Binary Outcome Analysis: R-ODS achieving >=7.2 points improvement from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population

Table page 5 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Cardiomyopathy								
yes	49	3 (6.1%)	9	0 (0.0%)	1.400* (0.078, 25.049) p=0.8192	1.430* (0.068, 30.024) p=0.8178	8.2% (-57.7%, 74.2%) p=0.8064	0.8583
no	95	6 (6.3%)	15	0 (0.0%)	2.167* (0.128, 36.617) p=0.5920	2.251* (0.121, 42.018) p=0.5868	8.4% (-42.6%, 59.4%) p=0.7460	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR:

Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:56:16

TABLE 2.5.2: Binary Outcome Analysis: R-ODS with >=7.2 points deterioration from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population

Table page 1 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Overall								
ITT (as randomized) Population	144	8 (5.6%)	24	1 (4.2%)	1.616 (0.215, 12.162) p=0.6414	1.588 (0.183, 13.794) p=0.6752	0.2% (-9.6%, 10.0%) p=0.9719	--
Age group								
< 65 years	100	6 (6.0%)	16	1 (6.3%)	0.960 (0.124, 7.458) p=0.9689	0.957 (0.108, 8.521) p=0.9689	-0.2% (-13.0%, 12.5%) p=0.9693	0.9812
>= 65 years	44	2 (4.5%)	8	0 (0.0%)	1.000* (0.052, 19.122) p=1.0000	1.000* (0.044, 22.746) p=1.0000	4.5% (-65.0%, 74.1%) p=0.8981	
Sex group								
Male	100	6 (6.0%)	16	1 (6.3%)	0.960 (0.124, 7.458) p=0.9689	0.957 (0.108, 8.521) p=0.9689	-0.2% (-13.0%, 12.5%) p=0.9693	0.9812
Female	44	2 (4.5%)	8	0 (0.0%)	1.000* (0.052, 19.122) p=1.0000	1.000* (0.044, 22.746) p=1.0000	4.5% (-65.0%, 74.1%) p=0.8981	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:56:21

TABLE 2.5.2: Binary Outcome Analysis: R-ODS with >=7.2 points deterioration from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population

Table page 2 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Race group								
white	112	2 (1.8%)	19	1 (5.3%)	0.339 (0.032, 3.560) p=0.3675	0.327 (0.028, 3.799) p=0.3719	-3.5% (-3.5%, -3.5%) p=.	0.4608
other	30	6 (20.0%)	4	0 (0.0%)	2.097* (0.139, 31.732) p=0.5933	2.388* (0.113, 50.269) p=0.5756	20.0% (20.0%, 20.0%) p=.	
Region group								
North-America	21	0 (0.0%)	5	0 (0.0%)	0.273* (0.006, 12.370) p=0.5044	0.256* (0.005, 14.396) p=0.5073	0.0% (-97.5%, 97.5%) p=1.0000	0.5719
Europe	54	1 (1.9%)	10	1 (10.0%)	0.185 (0.013, 2.724) p=0.2189	0.170 (0.010, 2.967) p=0.2244	-7.8% (-30.8%, 15.2%) p=0.5058	
Rest of World	69	7 (10.1%)	9	0 (0.0%)	2.143* (0.132, 34.713) p=0.5917	2.280* (0.120, 43.255) p=0.5831	12.1% (-53.8%, 77.9%) p=0.7192	
Weight group								
< 65 kg	52	3 (5.8%)	4	1 (25.0%)	0.231 (0.031, 1.743) p=0.1552	0.184 (0.014, 2.342) p=0.1920	-18.3% (-62.9%, 26.3%) p=0.4207	0.1713
>= 65 kg	89	5 (5.6%)	19	0 (0.0%)	2.444* (0.141, 42.438) p=0.5394	2.538* (0.135, 47.856) p=0.5342	7.8% (-37.7%, 53.2%) p=0.7377	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:56:21

TABLE 2.5.2: Binary Outcome Analysis: R-ODS with >=7.2 points deterioration from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population

Table page 3 of 5.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
NIS at baseline group									
< 50	87	2 (2.3%)	17	1 (5.9%)	0.391 (0.038, 4.071) p=0.4320	0.376 (0.032, 4.403) p=0.4362	-3.6% (-15.2%, 8.0%) p=0.5455	0.5096	
>=50	57	6 (10.5%)	7	0 (0.0%)	1.793* (0.111, 28.898) p=0.6805	1.893* (0.096, 37.150) p=0.6743	10.5% (-1.1%, 22.1%) p=0.0758		
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	7 (7.0%)	15	1 (6.7%)	1.050 (0.139, 7.945) p=0.9623	1.054 (0.120, 9.223) p=0.9623	0.3% (-17.0%, 17.7%) p=0.9713	0.8444	
no	44	1 (2.3%)	9	0 (0.0%)	0.667* (0.029, 15.195) p=0.7994	0.655* (0.025, 17.354) p=0.8003	4.5% (-61.3%, 70.4%) p=0.8925		
V30M Mutation group									
yes	85	2 (2.4%)	16	1 (6.3%)	0.376 (0.036, 3.909) p=0.4133	0.361 (0.031, 4.242) p=0.4180	-3.7% (-20.4%, 12.9%) p=0.6589	0.4521	
no	59	6 (10.2%)	8	0 (0.0%)	1.950* (0.120, 31.742) p=0.6389	2.065* (0.106, 40.102) p=0.6317	12.1% (-57.8%, 82.0%) p=0.7342		

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:56:21

TABLE 2.5.2: Binary Outcome Analysis: R-ODS with >=7.2 points deterioration from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population

Table page 4 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Disease Stage group								
Stage 1	115	4 (3.5%)	18	1 (5.6%)	0.626 (0.074, 5.291) p=0.6672	0.613 (0.065, 5.812) p=0.6695	-2.1% (-13.2%, 9.0%) p=0.7138	0.5011
Stage 2	29	4 (13.8%)	6	0 (0.0%)	2.100* (0.127, 34.656) p=0.6040	2.294* (0.109, 48.248) p=0.5932	13.8% (-67.2%, 94.8%) p=0.7385	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL								
yes	100	7 (7.0%)	15	1 (6.7%)	1.050 (0.139, 7.945) p=0.9623	1.054 (0.120, 9.223) p=0.9623	0.3% (-17.0%, 17.7%) p=0.9713	0.8444
no	44	1 (2.3%)	9	0 (0.0%)	0.667* (0.029, 15.195) p=0.7994	0.655* (0.025, 17.354) p=0.8003	4.5% (-61.3%, 70.4%) p=0.8925	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis								
yes	39	1 (2.6%)	7	0 (0.0%)	0.600* (0.027, 13.443) p=0.7475	0.584* (0.022, 15.763) p=0.7493	4.8% (-69.8%, 79.5%) p=0.8991	0.7573
no	105	7 (6.7%)	17	1 (5.9%)	1.133 (0.149, 8.644) p=0.9039	1.143 (0.132, 9.919) p=0.9036	0.7% (-15.3%, 16.8%) p=0.9271	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:56:21

TABLE 2.5.2: Binary Outcome Analysis: R-ODS with >=7.2 points deterioration from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population

Table page 5 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Cardiomyopathy								
yes	49	2 (4.1%)	9	0 (0.0%)	1.000* (0.052, 19.288) p=1.0000	1.000* (0.044, 22.539) p=1.0000	4.1% (4.1%, 4.1%) p=.	0.9725
no	95	6 (6.3%)	15	1 (6.7%)	0.947 (0.122, 7.328) p=0.9587	0.944 (0.106, 8.439) p=0.9587	-0.4% (-0.4%, -0.4%) p=.	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR:

Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:56:21

TABLE 2.5.3: Change from baseline (ANCOVA) in R-ODS - ITT (as randomized) Population

Table page 1 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Overall					
Baseline value					
n	144	23			
Mean (SD)	35.5 (10.6)	37.8 (8.4)			
Actual value at week 37					
n	139	21			
Mean (SD)	36.5 (10.5)	37.2 (10.2)			
Change from baseline at week 37					
n	139	20			
Mean (SD)	0.58 (4.86)	-0.90 (4.06)			
LS mean change (SE):	-0.26 (0.53)	-1.29 (1.07)	1.03 (-1.19 ; 3.24)	0.17 (-0.31, 0.64)	-
p-value			0.3620		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:56:24

TABLE 2.5.3: Change from baseline (ANCOVA) in R-ODS - ITT (as randomized) Population

Table page 2 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Age group					
< 65 years					
Baseline value					
n	100	16			
Mean (SD)	37.1 (9.4)	40.4 (7.4)			
Actual value at week 37					
n	97	14			
Mean (SD)	38.2 (9.3)	39.8 (10.0)			
Change from baseline at week 37					
n	97	14			
Mean (SD)	0.76 (5.21)	-1.07 (4.53)			
LS mean change (SE):	0.76 (0.49)	-1.07 (1.28)	1.83 (-0.87 ; 4.54)	0.38 (-0.19, 0.95)	0.6346
p-value			0.1829		
>= 65 years					
Baseline value					
n	44	7			
Mean (SD)	31.8 (12.3)	31.7 (7.5)			
Actual value at week 37					
n	42	7			
Mean (SD)	32.4 (12.1)	32.1 (9.2)			
Change from baseline at week 37					
n	42	6			
Mean (SD)	0.14 (3.98)	-0.50 (3.02)			
LS mean change (SE):	0.14 (0.74)	-0.50 (1.96)	0.64 (-3.49 ; 4.78)	0.13 (-0.75, 1.01)	-
p-value			0.7592		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:56:24

TABLE 2.5.3: Change from baseline (ANCOVA) in R-ODS - ITT (as randomized) Population

Table page 3 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Sex group					
Male					
Baseline value					
n	100	15			
Mean (SD)	35.8 (10.2)	34.7 (7.9)			
Actual value at week 37					
n	96	13			
Mean (SD)	36.7 (10.5)	33.3 (10.5)			
Change from baseline at week 37					
n	96	12			
Mean (SD)	0.51 (4.97)	-1.50 (5.02)			
LS mean change (SE):	0.51 (0.49)	-1.50 (1.38)	2.01 (-0.89 ; 4.91)	0.42 (-0.19, 1.03)	0.5855
p-value			0.1730		
Female					
Baseline value					
n	44	8			
Mean (SD)	34.7 (11.6)	43.6 (5.8)			
Actual value at week 37					
n	43	8			
Mean (SD)	36.0 (10.7)	43.6 (5.6)			
Change from baseline at week 37					
n	43	8			
Mean (SD)	0.72 (4.67)	0.00 (1.93)			
LS mean change (SE):	0.72 (0.73)	-0.00 (1.70)	0.72 (-2.93 ; 4.37)	0.15 (-0.63, 0.92)	-
p-value			0.6968		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:56:24

TABLE 2.5.3: Change from baseline (ANCOVA) in R-ODS - ITT (as randomized) Population

Table page 4 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Race group					
white					
Baseline value					
n	112	18			
Mean (SD)	35.5 (10.3)	39.0 (8.0)			
Actual value at week 37					
n	107	17			
Mean (SD)	37.2 (9.8)	38.5 (9.5)			
Change from baseline at week 37					
n	107	16			
Mean (SD)	1.13 (4.10)	-0.69 (4.42)			
LS mean change (SE):	1.13 (0.46)	-0.69 (1.18)	1.82 (-0.68 ; 4.32)	0.38 (-0.15, 0.92)	0.5778
p-value			0.1525		
other					
Baseline value					
n	30	4			
Mean (SD)	35.2 (11.8)	33.5 (10.5)			
Actual value at week 37					
n	30	4			
Mean (SD)	33.7 (12.5)	31.8 (12.4)			
Change from baseline at week 37					
n	30	4			
Mean (SD)	-1.50 (6.72)	-1.75 (2.36)			
LS mean change (SE):	-1.50 (0.86)	-1.75 (2.36)	0.25 (-4.71 ; 5.21)	0.05 (-1.03, 1.14)	-
p-value			0.9208		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:56:24

TABLE 2.5.3: Change from baseline (ANCOVA) in R-ODS - ITT (as randomized) Population

Table page 5 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Region group					
North-America					
Baseline value					
n	21	4			
Mean (SD)	37.6 (10.6)	38.8 (7.5)			
Actual value at week 37					
n	21	5			
Mean (SD)	38.7 (10.2)	39.2 (5.8)			
Change from baseline at week 37					
n	21	4			
Mean (SD)	1.10 (4.28)	0.50 (2.08)			
LS mean change (SE):	1.10 (1.05)	0.50 (2.41)	0.60 (-4.59 ; 5.78)	0.12 (-1.01, 1.25)	0.6683
p-value			0.8210		
Europe					
Baseline value					
n	54	10			
Mean (SD)	36.1 (11.4)	37.3 (8.3)			
Actual value at week 37					
n	51	7			
Mean (SD)	37.7 (10.5)	35.6 (11.9)			
Change from baseline at week 37					
n	51	7			
Mean (SD)	0.63 (3.16)	-2.29 (5.74)			
LS mean change (SE):	0.63 (0.67)	-2.29 (1.82)	2.91 (-0.92 ; 6.75)	0.60 (-0.22, 1.41)	-
p-value			0.1353		
Rest of World					
Baseline value					
n	69	9			
Mean (SD)	34.3 (9.9)	37.9 (9.6)			
Actual value at week 37					
n	67	9			
Mean (SD)	34.8 (10.6)	37.4 (11.5)			
Change from baseline at week 37					
n	67	9			
Mean (SD)	0.37 (6.02)	-0.44 (3.17)			
LS mean change (SE):	0.37 (0.59)	-0.44 (1.60)	0.82 (-2.56 ; 4.19)	0.17 (-0.54, 0.88)	-
p-value			0.6331		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:56:24

TABLE 2.5.3: Change from baseline (ANCOVA) in R-ODS - ITT (as randomized) Population

Table page 6 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Weight group					
< 65 kg					
Baseline value					
n	52	4			
Mean (SD)	33.0 (11.3)	43.5 (3.5)			
Actual value at week 37					
n	49	3			
Mean (SD)	34.0 (12.0)	40.7 (11.8)			
Change from baseline at week 37					
n	49	3			
Mean (SD)	0.63 (4.23)	-4.00 (8.72)			
LS mean change (SE):	0.63 (0.69)	-4.00 (2.79)	4.63 (-1.05 ; 10.32)	0.94 (-0.27, 2.15)	0.2225
p-value			0.1096		
>= 65 kg					
Baseline value					
n	89	18			
Mean (SD)	36.7 (10.1)	36.3 (8.8)			
Actual value at week 37					
n	87	17			
Mean (SD)	37.6 (9.5)	36.5 (10.4)			
Change from baseline at week 37					
n	87	16			
Mean (SD)	0.51 (5.28)	-0.25 (2.89)			
LS mean change (SE):	0.51 (0.52)	-0.25 (1.21)	0.76 (-1.85 ; 3.36)	0.16 (-0.39, 0.70)	-
p-value			0.5667		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:56:24

TABLE 2.5.3: Change from baseline (ANCOVA) in R-ODS - ITT (as randomized) Population

Table page 7 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by NIS at baseline group					
< 50					
Baseline value					
n	87	16			
Mean (SD)	39.9 (8.1)	41.3 (5.6)			
Actual value at week 37					
n	86	14			
Mean (SD)	41.3 (7.1)	41.4 (6.6)			
Change from baseline at week 37					
n	86	13			
Mean (SD)	1.08 (4.16)	-1.00 (4.26)			
LS mean change (SE):	1.08 (0.51)	-1.00 (1.32)	2.08 (-0.72 ; 4.88)	0.43 (-0.16, 1.03)	0.4998
p-value			0.1442		
>=50					
Baseline value					
n	57	7			
Mean (SD)	28.7 (10.4)	29.7 (8.2)			
Actual value at week 37					
n	53	7			
Mean (SD)	28.6 (10.6)	29.0 (11.4)			
Change from baseline at week 37					
n	53	7			
Mean (SD)	-0.25 (5.77)	-0.71 (3.99)			
LS mean change (SE):	-0.25 (0.65)	-0.71 (1.80)	0.47 (-3.32 ; 4.25)	0.10 (-0.71, 0.90)	-
p-value			0.8070		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:56:25

TABLE 2.5.3: Change from baseline (ANCOVA) in R-ODS - ITT (as randomized) Population

Table page 8 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Previous treatment with Tetramer Stabilizer group					
yes					
Baseline value					
n	100	14			
Mean (SD)	36.4 (9.8)	39.8 (7.7)			
Actual value at week 37					
n	97	12			
Mean (SD)	36.8 (10.2)	38.8 (10.2)			
Change from baseline at week 37					
n	97	11			
Mean (SD)	0.22 (5.02)	-2.09 (4.50)			
LS mean change (SE):	0.22 (0.48)	-2.09 (1.43)	2.31 (-0.68 ; 5.29)	0.48 (-0.15, 1.12)	0.5288
p-value			0.1291		
no					
Baseline value					
n	44	9			
Mean (SD)	33.4 (12.1)	34.7 (8.9)			
Actual value at week 37					
n	42	9			
Mean (SD)	35.6 (11.3)	35.2 (10.3)			
Change from baseline at week 37					
n	42	9			
Mean (SD)	1.40 (4.42)	0.56 (3.09)			
LS mean change (SE):	1.40 (0.73)	0.56 (1.58)	0.85 (-2.60 ; 4.30)	0.18 (-0.56, 0.91)	-
p-value			0.6274		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:56:25

TABLE 2.5.3: Change from baseline (ANCOVA) in R-ODS - ITT (as randomized) Population

Table page 9 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by V30M Mutation group					
yes					
Baseline value					
n	85	15			
Mean (SD)	36.5 (9.2)	38.2 (8.1)			
Actual value at week 37					
n	82	13			
Mean (SD)	38.3 (8.6)	37.9 (10.4)			
Change from baseline at week 37					
n	82	12			
Mean (SD)	1.26 (4.26)	-0.92 (4.98)			
LS mean change (SE):	1.26 (0.52)	-0.92 (1.37)	2.17 (-0.72 ; 5.07)	0.45 (-0.16, 1.07)	0.4633
p-value			0.1402		
no					
Baseline value					
n	59	8			
Mean (SD)	33.9 (12.3)	37.0 (9.3)			
Actual value at week 37					
n	57	8			
Mean (SD)	33.9 (12.5)	36.1 (10.4)			
Change from baseline at week 37					
n	57	8			
Mean (SD)	-0.40 (5.51)	-0.88 (2.42)			
LS mean change (SE):	-0.40 (0.63)	-0.88 (1.68)	0.47 (-3.06 ; 4.01)	0.10 (-0.66, 0.85)	-
p-value			0.7926		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:56:25

TABLE 2.5.3: Change from baseline (ANCOVA) in R-ODS - ITT (as randomized) Population

Table page 10 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Disease Stage group					
Stage 1					
Baseline value					
n	115	17			
Mean (SD)	38.4 (8.4)	40.9 (6.9)			
Actual value at week 37					
n	112	16			
Mean (SD)	39.6 (7.8)	40.3 (8.7)			
Change from baseline at week 37					
n	112	15			
Mean (SD)	0.71 (4.41)	-1.07 (4.17)			
LS mean change (SE):	0.71 (0.45)	-1.07 (1.24)	1.78 (-0.82 ; 4.39)	0.37 (-0.18, 0.92)	0.6073
p-value			0.1788		
Stage 2					
Baseline value					
n	29	6			
Mean (SD)	23.9 (10.7)	28.8 (5.1)			
Actual value at week 37					
n	27	5			
Mean (SD)	23.6 (10.8)	27.6 (9.1)			
Change from baseline at week 37					
n	27	5			
Mean (SD)	0.00 (6.47)	-0.40 (4.16)			
LS mean change (SE):	-0.00 (0.92)	-0.40 (2.14)	0.40 (-4.21 ; 5.01)	0.08 (-0.91, 1.08)	-
p-value			0.8642		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:56:25

TABLE 2.5.3: Change from baseline (ANCOVA) in R-ODS - ITT (as randomized) Population

Table page 11 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL					
yes					
Baseline value					
n	100	14			
Mean (SD)	36.4 (9.8)	39.8 (7.7)			
Actual value at week 37					
n	97	12			
Mean (SD)	36.8 (10.2)	38.8 (10.2)			
Change from baseline at week 37					
n	97	11			
Mean (SD)	0.22 (5.02)	-2.09 (4.50)			
LS mean change (SE):	0.22 (0.48)	-2.09 (1.43)	2.31 (-0.68 ; 5.29)	0.48 (-0.15, 1.12)	0.5288
p-value			0.1291		
no					
Baseline value					
n	44	9			
Mean (SD)	33.4 (12.1)	34.7 (8.9)			
Actual value at week 37					
n	42	9			
Mean (SD)	35.6 (11.3)	35.2 (10.3)			
Change from baseline at week 37					
n	42	9			
Mean (SD)	1.40 (4.42)	0.56 (3.09)			
LS mean change (SE):	1.40 (0.73)	0.56 (1.58)	0.85 (-2.60 ; 4.30)	0.18 (-0.56, 0.91)	-
p-value			0.6274		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:56:25

TABLE 2.5.3: Change from baseline (ANCOVA) in R-ODS - ITT (as randomized) Population

Table page 12 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis					
yes					
Baseline value					
n	39	7			
Mean (SD)	28.6 (12.0)	34.4 (8.8)			
Actual value at week 37					
n	36	7			
Mean (SD)	29.4 (11.6)	33.3 (10.7)			
Change from baseline at week 37					
n	36	7			
Mean (SD)	0.64 (4.85)	-1.14 (2.34)			
LS mean change (SE):	0.64 (0.80)	-1.14 (1.82)	1.78 (-2.14 ; 5.70)	0.36 (-0.47, 1.20)	0.8508
p-value			0.3706		
no					
Baseline value					
n	105	16			
Mean (SD)	38.0 (8.8)	39.3 (8.0)			
Actual value at week 37					
n	103	14			
Mean (SD)	38.9 (9.0)	39.2 (9.7)			
Change from baseline at week 37					
n	103	13			
Mean (SD)	0.55 (4.89)	-0.77 (4.83)			
LS mean change (SE):	0.55 (0.47)	-0.77 (1.33)	1.32 (-1.47 ; 4.12)	0.27 (-0.31, 0.86)	-
p-value			0.3510		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:56:25

TABLE 2.5.3: Change from baseline (ANCOVA) in R-ODS - ITT (as randomized) Population

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Cardiomyopathy					
yes					
Baseline value					
n	49	9			
Mean (SD)	28.7 (11.6)	33.4 (8.3)			
Actual value at week 37					
n	46	8			
Mean (SD)	29.2 (11.2)	32.4 (10.2)			
Change from baseline at week 37					
n	46	8			
Mean (SD)	0.48 (4.60)	-0.88 (2.30)			
LS mean change (SE):	0.48 (0.71)	-0.87 (1.70)	1.35 (-2.28 ; 4.99)	0.28 (-0.49, 1.05)	0.9369
p-value			0.4632		
no					
Baseline value					
n	95	14			
Mean (SD)	38.9 (8.1)	40.6 (7.4)			
Actual value at week 37					
n	93	13			
Mean (SD)	40.0 (8.2)	40.2 (9.3)			
Change from baseline at week 37					
n	93	12			
Mean (SD)	0.62 (5.01)	-0.92 (5.02)			
LS mean change (SE):	0.62 (0.50)	-0.92 (1.39)	1.54 (-1.37 ; 4.45)	0.32 (-0.29, 0.93)	-
p-value			0.2975		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:56:25

TABLE 2.6.1.1: Binary Outcome Analysis: COMPASS 31 sum score achieving ≥ 15 points improvement from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population
Table page 1 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Overall								
ITT (as randomized) Population	144	5 (3.5%)	24	2 (8.3%)	0.417* (0.086, 2.027) p=0.2780	0.347 (0.060, 2.000) p=0.2365	-4.9% (-32.8%, 22.9%) p=0.7280	--
Age group								
< 65 years	100	4 (4.0%)	16	1 (6.3%)	0.640 (0.076, 5.368) p=0.6809	0.625 (0.065, 5.977) p=0.6833	-2.3% (-14.7%, 10.2%) p=0.7235	0.5284
≥ 65 years	44	1 (2.3%)	8	1 (12.5%)	0.182 (0.013, 2.619) p=0.2104	0.163 (0.009, 2.913) p=0.2174	-10.2% (-33.6%, 13.1%) p=0.3904	
Sex group								
Male	100	1 (1.0%)	16	2 (12.5%)	0.080 (0.008, 0.832) p=0.0345	0.071 (0.006, 0.832) p=0.0352	-11.5% (-27.8%, 4.8%) p=0.1673	0.2640
Female	44	4 (9.1%)	8	0 (0.0%)	1.800* (0.106, 30.585) p=0.6842	1.889* (0.093, 38.469) p=0.6792	9.1% (-7.2%, 25.4%) p=0.2750	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:56:44

TABLE 2.6.1.1: Binary Outcome Analysis: COMPASS 31 sum score achieving ≥ 15 points improvement from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population
Table page 2 of 5.

EPLONTERSEN			INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Race group								
white	112	3 (2.7%)	19	2 (10.5%)	0.254 (0.045, 1.424) p=0.1193	0.234 (0.036, 1.504) p=0.1260	-7.8% (-22.0%, 6.3%) p=0.2760	0.7464
other	30	2 (6.7%)	4	0 (0.0%)	0.806* (0.045, 14.449) p=0.8838	0.789* (0.032, 19.271) p=0.8846	6.7% (-91.7%, 105.1%) p=0.8944	
Region group								
North-America	21	0 (0.0%)	5	0 (0.0%)	0.273* (0.006, 12.370) p=0.5044	0.256* (0.005, 14.396) p=0.5073	0.0% (-97.5%, 97.5%) p=1.0000	0.9819
Europe	54	1 (1.9%)	10	1 (10.0%)	0.185 (0.013, 2.724) p=0.2189	0.170 (0.010, 2.967) p=0.2244	-7.8% (-30.8%, 15.2%) p=0.5058	
Rest of World	69	4 (5.8%)	9	1 (11.1%)	0.522 (0.065, 4.169) p=0.5395	0.492 (0.049, 4.965) p=0.5478	-5.1% (-29.7%, 19.5%) p=0.6863	
Weight group								
< 65 kg	52	3 (5.8%)	4	0 (0.0%)	0.660* (0.039, 11.054) p=0.7729	0.636* (0.028, 14.359) p=0.7762	7.9% (-90.5%, 106.3%) p=0.8748	0.7842
>= 65 kg	89	2 (2.2%)	19	2 (10.5%)	0.213 (0.032, 1.422) p=0.1105	0.195 (0.026, 1.484) p=0.1145	-7.9% (-24.9%, 9.1%) p=0.3613	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:56:44

TABLE 2.6.1.1: Binary Outcome Analysis: COMPASS 31 sum score achieving ≥ 15 points improvement from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population
Table page 3 of 5.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
NIS at baseline group									
< 50	87	4 (4.6%)	17	0 (0.0%)	1.841* (0.104, 32.710) p=0.6776	1.886* (0.097, 36.650) p=0.6751	6.8% (-41.2%, 54.7%) p=0.7815	0.0436*	
>=50	57	1 (1.8%)	7	2 (28.6%)	0.061 (0.006, 0.593) p=0.0159	0.045 (0.003, 0.583) p=0.0177	-25.6% (-60.6%, 9.4%) p=0.1519		
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	5 (5.0%)	15	0 (0.0%)	1.743* (0.101, 30.024) p=0.7022	1.785* (0.094, 33.920) p=0.6996	7.2% (-43.8%, 58.1%) p=0.7827	0.0494*	
no	44	0 (0.0%)	9	2 (22.2%)	0.044* (0.002, 0.856) p=0.0391*	0.034* (0.001, 0.774) p=0.0340*	-23.6% (-64.5%, 17.3%) p=0.2588		
V30M Mutation group									
yes	85	5 (5.9%)	16	2 (12.5%)	0.471 (0.100, 2.218) p=0.3406	0.438 (0.077, 2.481) p=0.3505	-6.3% (-25.6%, 13.0%) p=0.5224	0.8517	
no	59	0 (0.0%)	8	0 (0.0%)	0.150* (0.003, 7.097) p=0.3350	0.143* (0.003, 7.686) p=0.3385	-0.0% (-73.8%, 73.8%) p=1.0000		

Notes:
 Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.
 [1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
 [2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
 [3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
 * Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.
 [4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.
 All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.
 Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.
 N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:56:44

TABLE 2.6.1.1: Binary Outcome Analysis: COMPASS 31 sum score achieving ≥ 15 points improvement from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population
Table page 4 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Disease Stage group								
Stage 1	115	5 (4.3%)	18	0 (0.0%)	1.802* (0.104, 31.277) p=0.6860	1.842* (0.098, 34.719) p=0.6836	4.3% (-42.0%, 50.7%) p=0.8541	0.0189*
Stage 2	29	0 (0.0%)	6	2 (33.3%)	0.047* (0.003, 0.868) p=0.0399*	0.031* (0.001, 0.744) p=0.0323*	-33.3% (-85.7%, 19.1%) p=0.2126	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL								
yes	100	5 (5.0%)	15	0 (0.0%)	1.743* (0.101, 30.024) p=0.7022	1.785* (0.094, 33.920) p=0.6996	7.2% (-43.8%, 58.1%) p=0.7827	0.0494*
no	44	0 (0.0%)	9	2 (22.2%)	0.044* (0.002, 0.856) p=0.0391*	0.034* (0.001, 0.774) p=0.0340*	-23.6% (-64.5%, 17.3%) p=0.2588	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis								
yes	39	2 (5.1%)	7	0 (0.0%)	1.000* (0.053, 18.915) p=1.0000	1.000* (0.043, 23.010) p=1.0000	7.3% (-67.4%, 82.0%) p=0.8482	0.5157
no	105	3 (2.9%)	17	2 (11.8%)	0.243 (0.044, 1.348) p=0.1056	0.221 (0.034, 1.431) p=0.1131	-8.5% (-26.7%, 9.7%) p=0.3591	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:56:44

TABLE 2.6.1.1: Binary Outcome Analysis: COMPASS 31 sum score achieving >=15 points improvement from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population
Table page 5 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Cardiomyopathy								
yes	49	2 (4.1%)	9	1 (11.1%)	0.367 (0.037, 3.638) p=0.3920	0.340 (0.028, 4.209) p=0.4010	-7.0% (-28.3%, 14.2%) p=0.5171	0.7728
no	95	3 (3.2%)	15	1 (6.7%)	0.474 (0.053, 4.261) p=0.5050	0.457 (0.044, 4.701) p=0.5099	-3.5% (-16.6%, 9.6%) p=0.5997	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:56:44

TABLE 2.6.1.2: Binary Outcome Analysis: COMPASS 31 sum score with >=15 points deterioration from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population
Table page 1 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Overall								
ITT (as randomized) Population	144	4 (2.8%)	24	0 (0.0%)	1.552* (0.086, 27.942) p=0.7658	1.569* (0.082, 30.077) p=0.7648	2.5% (-36.7%, 41.6%) p=0.9014	--
Age group								
< 65 years	100	2 (2.0%)	16	0 (0.0%)	0.842* (0.042, 16.779) p=0.9101	0.838* (0.038, 18.239) p=0.9102	4.3% (-45.0%, 53.6%) p=0.8651	0.9620
>= 65 years	44	2 (4.5%)	8	0 (0.0%)	1.000* (0.052, 19.122) p=1.0000	1.000* (0.044, 22.746) p=1.0000	6.7% (-63.1%, 76.6%) p=0.8501	
Sex group								
Male	100	4 (4.0%)	16	0 (0.0%)	1.515* (0.085, 26.884) p=0.7772	1.539* (0.079, 29.936) p=0.7759	6.2% (-43.1%, 55.6%) p=0.8051	0.4776
Female	44	0 (0.0%)	8	0 (0.0%)	0.200* (0.004, 9.437) p=0.4131	0.191* (0.004, 10.304) p=0.4159	-0.0% (-75.3%, 75.3%) p=1.0000	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:56:49

TABLE 2.6.1.2: Binary Outcome Analysis: COMPASS 31 sum score with >=15 points deterioration from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population
Table page 2 of 5.

EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction	
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)		RD (95% CI)
Race group								
white	112	2 (1.8%)	19	0 (0.0%)	0.885* (0.044, 17.755) p=0.9363	0.882* (0.041, 19.089) p=0.9364	4.1% (-41.2%, 49.3%) p=0.8604	0.9067
other	30	2 (6.7%)	4	0 (0.0%)	0.806* (0.045, 14.449) p=0.8838	0.789* (0.032, 19.271) p=0.8846	8.8% (-89.9%, 107.4%) p=0.8618	
Region group								
North-America	21	0 (0.0%)	5	0 (0.0%)	0.273* (0.006, 12.370) p=0.5044	0.256* (0.005, 14.396) p=0.5073	-0.0% (-97.5%, 97.5%) p=1.0000	0.8897
Europe	54	2 (3.7%)	10	0 (0.0%)	1.000* (0.051, 19.425) p=1.0000	1.000* (0.045, 22.372) p=1.0000	5.9% (-56.5%, 68.4%) p=0.8525	
Rest of World	69	2 (2.9%)	9	0 (0.0%)	0.714* (0.037, 13.828) p=0.8239	0.704* (0.031, 15.800) p=0.8248	5.2% (-60.5%, 70.8%) p=0.8778	
Weight group								
< 65 kg	52	1 (1.9%)	4	0 (0.0%)	0.283* (0.013, 6.075) p=0.4198	0.262* (0.009, 7.416) p=0.4324	4.2% (-94.1%, 102.5%) p=0.9333	0.4473
>= 65 kg	89	3 (3.4%)	19	0 (0.0%)	1.556* (0.084, 28.938) p=0.7671	1.578* (0.078, 31.811) p=0.7660	5.6% (-39.8%, 51.0%) p=0.8086	

Notes:
Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.
[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.
[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.
All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.
Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.
N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:56:49

TABLE 2.6.1.2: Binary Outcome Analysis: COMPASS 31 sum score with >=15 points deterioration from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population
Table page 3 of 5.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
NIS at baseline group									
< 50	87	3 (3.4%)	17	0 (0.0%)	1.432* (0.077, 26.534) p=0.8096	1.450* (0.072, 29.339) p=0.8088	5.7% (-42.2%, 53.6%) p=0.8163	0.5836	
>=50	57	1 (1.8%)	7	0 (0.0%)	0.414* (0.018, 9.316) p=0.5786	0.398* (0.015, 10.690) p=0.5833	4.0% (-70.4%, 78.5%) p=0.9155		
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	4 (4.0%)	15	0 (0.0%)	1.426* (0.081, 25.240) p=0.8089	1.446* (0.074, 28.193) p=0.8079	6.2% (-44.7%, 57.1%) p=0.8111	0.5270	
no	44	0 (0.0%)	9	0 (0.0%)	0.222* (0.005, 10.543) p=0.4450	0.213* (0.004, 11.448) p=0.4472	-0.0% (-71.7%, 71.7%) p=1.0000		
V30M Mutation group									
yes	85	2 (2.4%)	16	0 (0.0%)	0.988* (0.050, 19.683) p=0.9939	0.988* (0.045, 21.539) p=0.9939	2.4% (2.4%, 2.4%) p=.	0.8794	
no	59	2 (3.4%)	8	0 (0.0%)	0.750* (0.039, 14.393) p=0.8486	0.739* (0.033, 16.749) p=0.8492	3.4% (3.4%, 3.4%) p=.		

Notes:
Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.
[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.
[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.
All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.
Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.
N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:56:49

TABLE 2.6.1.2: Binary Outcome Analysis: COMPASS 31 sum score with ≥ 15 points deterioration from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population
Table page 4 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Disease Stage group								
Stage 1	115	3 (2.6%)	18	0 (0.0%)	1.147* (0.062, 21.327) p=0.9269	1.151* (0.057, 23.207) p=0.9268	4.9% (-41.6%, 51.4%) p=0.8373	0.8125
Stage 2	29	1 (3.4%)	6	0 (0.0%)	0.700* (0.032, 15.431) p=0.8212	0.684* (0.025, 18.776) p=0.8223	5.7% (-75.0%, 86.4%) p=0.8903	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL								
yes	100	4 (4.0%)	15	0 (0.0%)	1.426* (0.081, 25.240) p=0.8089	1.446* (0.074, 28.193) p=0.8079	6.2% (-44.7%, 57.1%) p=0.8111	0.5270
no	44	0 (0.0%)	9	0 (0.0%)	0.222* (0.005, 10.543) p=0.4450	0.213* (0.004, 11.448) p=0.4472	-0.0% (-71.7%, 71.7%) p=1.0000	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis								
yes	39	3 (7.7%)	7	0 (0.0%)	1.400* (0.080, 24.552) p=0.8179	1.438* (0.067, 30.849) p=0.8162	9.7% (-65.1%, 84.5%) p=0.7985	0.7362
no	105	1 (1.0%)	17	0 (0.0%)	0.509* (0.022, 12.024) p=0.6758	0.502* (0.020, 12.833) p=0.6771	3.2% (-44.7%, 51.1%) p=0.8956	

Notes:
Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.
[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.
[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.
All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.
Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.
N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:56:49

TABLE 2.6.1.2: Binary Outcome Analysis: COMPASS 31 sum score with ≥ 15 points deterioration from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population
Table page 5 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Cardiomyopathy								
yes	49	3 (6.1%)	9	0 (0.0%)	1.400* (0.078, 25.049) p=0.8192	1.430* (0.068, 30.024) p=0.8178	8.2% (-57.7%, 74.2%) p=0.8064	0.7139
no	95	1 (1.1%)	15	0 (0.0%)	0.500* (0.021, 11.745) p=0.6669	0.492* (0.019, 12.632) p=0.6684	3.3% (-47.7%, 54.3%) p=0.8986	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:56:49

TABLE 2.6.1.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 sum score - ITT (as randomized) Population

Table page 1 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Overall					
Baseline value					
n	143	24			
Mean (SD)	19.8 (11.6)	18.9 (9.9)			
Actual value at week 37					
n	141	21			
Mean (SD)	17.0 (9.8)	18.9 (11.9)			
Change from baseline at week 37					
n	140	21			
Mean (SD)	-2.35 (6.97)	-0.57 (8.19)			
LS mean change (SE):	-2.32 (0.66)	-0.55 (1.43)	-1.77 (-4.73 ; 1.18)	-0.23 (-0.69, 0.23)	-
p-value			0.2376		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:56:51

TABLE 2.6.1.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 sum score - ITT (as randomized) Population

Table page 2 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Age group					
< 65 years					
Baseline value					
n	99	16			
Mean (SD)	21.5 (12.0)	19.0 (9.9)			
Actual value at week 37					
n	98	14			
Mean (SD)	17.9 (10.0)	17.1 (12.7)			
Change from baseline at week 37					
n	97	14			
Mean (SD)	-3.02 (6.90)	-1.71 (7.99)			
LS mean change (SE):	-3.02 (0.72)	-1.71 (1.90)	-1.31 (-5.31 ; 2.70)	-0.18 (-0.75, 0.38)	0.7248
p-value			0.5204		
>= 65 years					
Baseline value					
n	44	8			
Mean (SD)	16.0 (10.0)	18.6 (10.5)			
Actual value at week 37					
n	43	7			
Mean (SD)	14.9 (9.0)	22.3 (10.2)			
Change from baseline at week 37					
n	43	7			
Mean (SD)	-0.84 (6.97)	1.71 (8.73)			
LS mean change (SE):	-0.84 (1.08)	1.71 (2.68)	-2.55 (-8.26 ; 3.16)	-0.35 (-1.18, 0.47)	-
p-value			0.3788		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:56:51

TABLE 2.6.1.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 sum score - ITT (as randomized) Population

Table page 3 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Sex group					
Male					
Baseline value					
n	100	16			
Mean (SD)	18.6 (11.2)	18.5 (8.5)			
Actual value at week 37					
n	98	13			
Mean (SD)	16.7 (9.4)	16.8 (10.3)			
Change from baseline at week 37					
n	98	13			
Mean (SD)	-1.42 (6.67)	-2.46 (8.59)			
LS mean change (SE):	-1.42 (0.71)	-2.46 (1.94)	1.04 (-3.04 ; 5.12)	0.15 (-0.44, 0.73)	0.0189
p-value			0.6143		
Female					
Baseline value					
n	43	8			
Mean (SD)	22.6 (12.3)	19.6 (12.8)			
Actual value at week 37					
n	43	8			
Mean (SD)	17.6 (10.9)	22.1 (14.3)			
Change from baseline at week 37					
n	42	8			
Mean (SD)	-4.52 (7.26)	2.50 (6.93)			
LS mean change (SE):	-4.52 (1.08)	2.50 (2.47)	-7.02 (-12.36 ; -1.69)	-0.99 (-1.79, -0.19)	-
p-value			0.0102		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:56:52

TABLE 2.6.1.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 sum score - ITT (as randomized) Population

Table page 4 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Race group					
white					
Baseline value					
n	111	19			
Mean (SD)	20.0 (12.1)	19.4 (9.3)			
Actual value at week 37					
n	109	17			
Mean (SD)	17.3 (10.0)	18.4 (12.6)			
Change from baseline at week 37					
n	108	17			
Mean (SD)	-2.13 (6.62)	-0.94 (8.66)			
LS mean change (SE):	-2.13 (0.69)	-0.94 (1.75)	-1.19 (-4.90 ; 2.53)	-0.16 (-0.68, 0.35)	0.5116
p-value			0.5284		
other					
Baseline value					
n	30	4			
Mean (SD)	19.0 (10.4)	19.8 (12.7)			
Actual value at week 37					
n	30	4			
Mean (SD)	16.0 (9.6)	20.8 (9.7)			
Change from baseline at week 37					
n	30	4			
Mean (SD)	-3.00 (8.39)	1.00 (6.63)			
LS mean change (SE):	-3.00 (1.32)	1.00 (3.60)	-4.00 (-11.58 ; 3.58)	-0.54 (-1.64, 0.55)	-
p-value			0.2988		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:56:52

TABLE 2.6.1.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 sum score - ITT (as randomized) Population

Table page 5 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Region group					
North-America					
Baseline value					
n	21	5			
Mean (SD)	21.0 (15.0)	22.8 (8.3)			
Actual value at week 37					
n	21	5			
Mean (SD)	19.4 (12.7)	23.4 (9.5)			
Change from baseline at week 37					
n	21	5			
Mean (SD)	-1.57 (4.90)	0.60 (4.88)			
LS mean change (SE):	-1.57 (1.53)	0.60 (3.14)	-2.17 (-9.07 ; 4.73)	-0.30 (-1.33, 0.73)	0.9873
p-value			0.5351		
Europe					
Baseline value					
n	54	10			
Mean (SD)	17.5 (11.1)	14.1 (6.5)			
Actual value at week 37					
n	52	7			
Mean (SD)	16.0 (9.0)	14.9 (8.4)			
Change from baseline at week 37					
n	52	7			
Mean (SD)	-0.46 (6.58)	1.14 (8.63)			
LS mean change (SE):	-0.46 (0.97)	1.14 (2.65)	-1.60 (-7.19 ; 3.98)	-0.23 (-1.03, 0.58)	-
p-value			0.5711		
Rest of World					
Baseline value					
n	68	9			
Mean (SD)	21.3 (10.8)	22.0 (12.2)			
Actual value at week 37					
n	68	9			
Mean (SD)	17.0 (9.5)	19.4 (15.2)			
Change from baseline at week 37					
n	67	9			
Mean (SD)	-4.06 (7.46)	-2.56 (9.61)			
LS mean change (SE):	-4.06 (0.86)	-2.56 (2.34)	-1.50 (-6.43 ; 3.42)	-0.21 (-0.92, 0.50)	-
p-value			0.5470		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:56:52

TABLE 2.6.1.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 sum score - ITT (as randomized) Population

Table page 6 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Weight group					
< 65 kg					
Baseline value					
n	51	4			
Mean (SD)	24.2 (12.8)	18.3 (6.7)			
Actual value at week 37					
n	51	3			
Mean (SD)	19.8 (9.5)	22.0 (5.2)			
Change from baseline at week 37					
n	50	3			
Mean (SD)	-3.36 (7.13)	2.00 (8.72)			
LS mean change (SE):	-3.36 (1.02)	2.00 (4.16)	-5.36 (-13.83 ; 3.11)	-0.73 (-1.93, 0.47)	0.3552
p-value			0.2132		
>= 65 kg					
Baseline value					
n	89	19			
Mean (SD)	17.7 (10.2)	19.4 (10.6)			
Actual value at week 37					
n	87	17			
Mean (SD)	15.8 (9.6)	19.1 (12.7)			
Change from baseline at week 37					
n	87	17			
Mean (SD)	-1.77 (6.96)	-0.76 (8.48)			
LS mean change (SE):	-1.77 (0.77)	-0.76 (1.75)	-1.01 (-4.78 ; 2.77)	-0.14 (-0.66, 0.39)	-
p-value			0.5999		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:56:52

TABLE 2.6.1.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 sum score - ITT (as randomized) Population

Table page 7 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by NIS at baseline group					
< 50					
Baseline value					
n	87	17			
Mean (SD)	20.0 (11.8)	18.2 (11.1)			
Actual value at week 37					
n	86	14			
Mean (SD)	17.5 (10.0)	20.6 (12.5)			
Change from baseline at week 37					
n	86	14			
Mean (SD)	-2.37 (7.27)	1.79 (6.54)			
LS mean change (SE):	-2.37 (0.76)	1.79 (1.89)	-4.16 (-8.19 ; -0.13)	-0.58 (-1.16, -0.01)	0.0433
p-value			0.0431		
>=50					
Baseline value					
n	56	7			
Mean (SD)	19.5 (11.5)	20.6 (6.3)			
Actual value at week 37					
n	55	7			
Mean (SD)	16.1 (9.5)	15.3 (10.5)			
Change from baseline at week 37					
n	54	7			
Mean (SD)	-2.31 (6.52)	-5.29 (9.60)			
LS mean change (SE):	-2.31 (0.96)	-5.29 (2.67)	2.97 (-2.64 ; 8.59)	0.41 (-0.39, 1.22)	-
p-value			0.2976		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:56:52

TABLE 2.6.1.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 sum score - ITT (as randomized) Population

Table page 8 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Previous treatment with Tetramer Stabilizer group					
yes					
Baseline value					
n	99	15			
Mean (SD)	19.0 (10.9)	20.9 (10.7)			
Actual value at week 37					
n	99	12			
Mean (SD)	16.4 (9.7)	23.3 (12.3)			
Change from baseline at week 37					
n	98	12			
Mean (SD)	-2.49 (7.68)	0.92 (6.93)			
LS mean change (SE):	-2.49 (0.72)	0.92 (2.06)	-3.41 (-7.73 ; 0.91)	-0.47 (-1.08, 0.14)	0.2509
p-value			0.1213		
no					
Baseline value					
n	44	9			
Mean (SD)	21.6 (13.2)	15.4 (7.7)			
Actual value at week 37					
n	42	9			
Mean (SD)	18.5 (10.0)	12.9 (8.8)			
Change from baseline at week 37					
n	42	9			
Mean (SD)	-2.02 (5.00)	-2.56 (9.70)			
LS mean change (SE):	-2.02 (1.10)	-2.56 (2.38)	0.53 (-4.66 ; 5.72)	0.07 (-0.67, 0.81)	-
p-value			0.8398		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:56:52

TABLE 2.6.1.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 sum score - ITT (as randomized) Population

Table page 9 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by V30M Mutation group					
yes					
Baseline value					
n	84	16			
Mean (SD)	19.8 (11.0)	20.1 (10.5)			
Actual value at week 37					
n	83	13			
Mean (SD)	16.9 (9.4)	20.2 (13.6)			
Change from baseline at week 37					
n	82	13			
Mean (SD)	-2.60 (7.43)	-1.08 (9.58)			
LS mean change (SE):	-2.60 (0.79)	-1.08 (1.99)	-1.52 (-5.75 ; 2.71)	-0.21 (-0.80, 0.38)	0.8328
p-value			0.4786		
no					
Baseline value					
n	59	8			
Mean (SD)	19.7 (12.6)	16.5 (8.6)			
Actual value at week 37					
n	58	8			
Mean (SD)	17.1 (10.5)	16.8 (9.2)			
Change from baseline at week 37					
n	58	8			
Mean (SD)	-2.00 (6.32)	0.25 (5.78)			
LS mean change (SE):	-2.00 (0.94)	0.25 (2.54)	-2.25 (-7.59 ; 3.09)	-0.31 (-1.07, 0.45)	-
p-value			0.4067		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:56:52

TABLE 2.6.1.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 sum score - ITT (as randomized) Population

Table page 10 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Disease Stage group					
Stage 1					
Baseline value					
n	114	18			
Mean (SD)	19.9 (11.9)	19.2 (10.5)			
Actual value at week 37					
n	113	16			
Mean (SD)	16.8 (9.8)	20.1 (11.8)			
Change from baseline at week 37					
n	112	16			
Mean (SD)	-2.59 (6.91)	0.94 (6.77)			
LS mean change (SE):	-2.59 (0.67)	0.94 (1.77)	-3.53 (-7.27 ; 0.22)	-0.49 (-1.03, 0.04)	0.0573
p-value			0.0649		
Stage 2					
Baseline value					
n	29	6			
Mean (SD)	19.3 (10.8)	17.8 (8.5)			
Actual value at week 37					
n	28	5			
Mean (SD)	17.8 (10.1)	15.0 (12.9)			
Change from baseline at week 37					
n	28	5			
Mean (SD)	-1.39 (7.27)	-5.40 (11.22)			
LS mean change (SE):	-1.39 (1.34)	-5.40 (3.17)	4.01 (-2.80 ; 10.81)	0.55 (-0.45, 1.55)	-
p-value			0.2467		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:56:52

TABLE 2.6.1.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 sum score - ITT (as randomized) Population

Table page 11 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL					
yes					
Baseline value					
n	99	15			
Mean (SD)	19.0 (10.9)	20.9 (10.7)			
Actual value at week 37					
n	99	12			
Mean (SD)	16.4 (9.7)	23.3 (12.3)			
Change from baseline at week 37					
n	98	12			
Mean (SD)	-2.49 (7.68)	0.92 (6.93)			
LS mean change (SE):	-2.49 (0.72)	0.92 (2.06)	-3.41 (-7.73 ; 0.91)	-0.47 (-1.08, 0.14)	0.2509
p-value			0.1213		
no					
Baseline value					
n	44	9			
Mean (SD)	21.6 (13.2)	15.4 (7.7)			
Actual value at week 37					
n	42	9			
Mean (SD)	18.5 (10.0)	12.9 (8.8)			
Change from baseline at week 37					
n	42	9			
Mean (SD)	-2.02 (5.00)	-2.56 (9.70)			
LS mean change (SE):	-2.02 (1.10)	-2.56 (2.38)	0.53 (-4.66 ; 5.72)	0.07 (-0.67, 0.81)	-
p-value			0.8398		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:56:52

TABLE 2.6.1.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 sum score - ITT (as randomized) Population

Table page 12 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis					
yes					
Baseline value					
n	39	7			
Mean (SD)	18.3 (14.1)	17.1 (8.7)			
Actual value at week 37					
n	38	7			
Mean (SD)	16.9 (9.7)	17.9 (9.4)			
Change from baseline at week 37					
n	38	7			
Mean (SD)	-0.37 (8.37)	0.71 (7.06)			
LS mean change (SE):	-0.37 (1.15)	0.71 (2.68)	-1.08 (-6.84 ; 4.67)	-0.15 (-0.98, 0.68)	0.8236
p-value			0.7106		
no					
Baseline value					
n	104	17			
Mean (SD)	20.4 (10.6)	19.6 (10.5)			
Actual value at week 37					
n	103	14			
Mean (SD)	17.0 (9.9)	19.4 (13.3)			
Change from baseline at week 37					
n	102	14			
Mean (SD)	-3.09 (6.26)	-1.21 (8.89)			
LS mean change (SE):	-3.09 (0.70)	-1.21 (1.89)	-1.87 (-5.86 ; 2.11)	-0.26 (-0.83, 0.30)	-
p-value			0.3546		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:56:52

TABLE 2.6.1.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 sum score - ITT (as randomized) Population

Table page 13 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Cardiomyopathy					
yes					
Baseline value					
n	49	9			
Mean (SD)	19.1 (13.3)	18.3 (8.2)			
Actual value at week 37					
n	48	8			
Mean (SD)	17.2 (9.8)	16.0 (10.2)			
Change from baseline at week 37					
n	48	8			
Mean (SD)	-1.10 (7.77)	-1.25 (8.58)			
LS mean change (SE):	-1.10 (1.03)	-1.25 (2.52)	0.15 (-5.23 ; 5.52)	0.02 (-0.75, 0.79)	0.3865
p-value			0.9573		
no					
Baseline value					
n	94	15			
Mean (SD)	20.2 (10.7)	19.2 (11.0)			
Actual value at week 37					
n	93	13			
Mean (SD)	16.9 (9.9)	20.6 (13.0)			
Change from baseline at week 37					
n	92	13			
Mean (SD)	-3.00 (6.46)	-0.15 (8.27)			
LS mean change (SE):	-3.00 (0.74)	-0.15 (1.98)	-2.85 (-7.02 ; 1.33)	-0.40 (-0.99, 0.19)	-
p-value			0.1797		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:56:53

TABLE 2.6.2.1: Binary Outcome Analysis: COMPASS 31 orthostatic intolerance achieving ≥ 6 points improvement from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population

Table page 1 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Overall								
ITT (as randomized) Population	144	6 (4.2%)	24	3 (12.5%)	0.333* (0.089, 1.244) p=0.1020	0.139 (0.022, 0.877) p=0.0357	-5.2% (-28.7%, 18.4%) p=0.6672	--
Age group								
< 65 years	100	4 (4.0%)	16	2 (12.5%)	0.320 (0.064, 1.606) p=0.1663	0.292 (0.049, 1.743) p=0.1767	-8.5% (-25.2%, 8.2%) p=0.3171	0.9731
≥ 65 years	44	2 (4.5%)	8	1 (12.5%)	0.364 (0.037, 3.552) p=0.3843	0.333 (0.027, 4.186) p=0.3948	-8.0% (-31.7%, 15.8%) p=0.5112	
Sex group								
Male	100	2 (2.0%)	16	3 (18.8%)	0.107 (0.019, 0.590) p=0.0103	0.088 (0.013, 0.580) p=0.0115	-16.8% (-36.1%, 2.6%) p=0.0893	0.1712
Female	44	4 (9.1%)	8	0 (0.0%)	1.800* (0.106, 30.585) p=0.6842	1.889* (0.093, 38.469) p=0.6792	9.1% (-56.8%, 75.0%) p=0.7868	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:56:57

TABLE 2.6.2.1: Binary Outcome Analysis: COMPASS 31 orthostatic intolerance achieving ≥ 6 points improvement from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population

Table page 2 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Race group								
white	112	3 (2.7%)	19	3 (15.8%)	0.170 (0.037, 0.779) p=0.0226	0.147 (0.027, 0.791) p=0.0255	-13.1% (-29.8%, 3.6%) p=0.1231	0.4829
other	30	3 (10.0%)	4	0 (0.0%)	1.129* (0.068, 18.727) p=0.9325	1.145* (0.050, 26.105) p=0.9322	10.0% (-88.6%, 108.6%) p=0.8424	
Region group								
North-America	21	0 (0.0%)	5	0 (0.0%)	0.273* (0.006, 12.370) p=0.5044	0.256* (0.005, 14.396) p=0.5073	0.0% (0.0%, 0.0%) p=.	0.8629
Europe	54	1 (1.9%)	10	1 (10.0%)	0.185 (0.013, 2.724) p=0.2189	0.170 (0.010, 2.967) p=0.2244	-8.1% (-8.1%, -8.1%) p=.	
Rest of World	69	5 (7.2%)	9	2 (22.2%)	0.326 (0.074, 1.440) p=0.1393	0.273 (0.044, 1.681) p=0.1617	-15.0% (-15.0%, -15.0%) p=.	
Weight group								
< 65 kg	52	4 (7.7%)	4	0 (0.0%)	0.849* (0.053, 13.606) p=0.9080	0.835* (0.038, 18.119) p=0.9086	7.7% (7.7%, 7.7%) p=.	0.5413
≥ 65 kg	89	2 (2.2%)	19	3 (15.8%)	0.142 (0.026, 0.794) p=0.0262	0.123 (0.019, 0.793) p=0.0276	-13.5% (-13.5%, -13.5%) p=.	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction. Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:56:57

TABLE 2.6.2.1: Binary Outcome Analysis: COMPASS 31 orthostatic intolerance achieving ≥ 6 points improvement from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population

Table page 3 of 5.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
NIS at baseline group									
< 50	87	3 (3.4%)	17	0 (0.0%)	1.432* (0.077, 26.534) p=0.8096	1.450* (0.072, 29.339) p=0.8088	5.7% (-42.2%, 53.6%) p=0.8163	0.0199*	
>=50	57	3 (5.3%)	7	3 (42.9%)	0.123 (0.030, 0.495) p=0.0032	0.074 (0.011, 0.493) p=0.0071	-35.8% (-73.4%, 1.8%) p=0.0620		
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	6 (6.0%)	15	1 (6.7%)	0.900 (0.116, 6.965) p=0.9196	0.894 (0.100, 7.986) p=0.9198	-0.7% (-0.7%, -0.7%) p=.	0.1176	
no	44	0 (0.0%)	9	2 (22.2%)	0.044* (0.002, 0.856) p=0.0391*	0.034* (0.001, 0.774) p=0.0340*	-22.2% (-22.2%, -22.2%) p=.		
V30M Mutation group									
yes	85	3 (3.5%)	16	3 (18.8%)	0.188 (0.042, 0.851) p=0.0300	0.159 (0.029, 0.871) p=0.0341	-15.2% (-34.7%, 4.3%) p=0.1265	0.2796	
no	59	3 (5.1%)	8	0 (0.0%)	1.050* (0.059, 18.689) p=0.9735	1.053* (0.050, 22.229) p=0.9735	5.1% (-14.4%, 24.6%) p=0.6097		

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:56:57

TABLE 2.6.2.1: Binary Outcome Analysis: COMPASS 31 orthostatic intolerance achieving ≥ 6 points improvement from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population

Table page 4 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Disease Stage group								
Stage 1	115	4 (3.5%)	18	1 (5.6%)	0.626 (0.074, 5.291) p=0.6672	0.613 (0.065, 5.812) p=0.6695	-2.1% (-13.2%, 9.0%) p=0.7138	0.1755
Stage 2	29	2 (6.9%)	6	2 (33.3%)	0.207 (0.036, 1.193) p=0.0779	0.148 (0.016, 1.369) p=0.0923	-26.4% (-65.3%, 12.4%) p=0.1821	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL								
yes	100	6 (6.0%)	15	1 (6.7%)	0.900 (0.116, 6.965) p=0.9196	0.894 (0.100, 7.986) p=0.9198	-0.7% (-0.7%, -0.7%) p=.	0.1176
no	44	0 (0.0%)	9	2 (22.2%)	0.044* (0.002, 0.856) p=0.0391*	0.034* (0.001, 0.774) p=0.0340*	-22.2% (-22.2%, -22.2%) p=.	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis								
yes	39	2 (5.1%)	7	0 (0.0%)	1.000* (0.053, 18.915) p=1.0000	1.000* (0.043, 23.010) p=1.0000	5.1% (-47.7%, 58.0%) p=0.8491	0.3542
no	105	4 (3.8%)	17	3 (17.6%)	0.216 (0.053, 0.881) p=0.0327	0.185 (0.037, 0.913) p=0.0384	-13.8% (-32.3%, 4.7%) p=0.1424	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:56:57

TABLE 2.6.2.1: Binary Outcome Analysis: COMPASS 31 orthostatic intolerance achieving ≥ 6 points improvement from baseline to week 37 - ITT (as randomized)
Population

Table page 5 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Cardiomyopathy								
yes	49	2 (4.1%)	9	1 (11.1%)	0.367 (0.037, 3.638) p=0.3920	0.340 (0.028, 4.209) p=0.4010	-7.0% (-28.3%, 14.2%) p=0.5171	0.8821
no	95	4 (4.2%)	15	2 (13.3%)	0.316 (0.063, 1.576) p=0.1599	0.286 (0.048, 1.718) p=0.1711	-9.1% (-26.8%, 8.5%) p=0.3116	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:56:57

TABLE 2.6.2.2: Binary Outcome Analysis: COMPASS 31 orthostatic intolerance with >=6 points deterioration from baseline to week 37 - ITT (as randomized)
Population

Table page 1 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI) p=0.9229	OR (95% CI) p=0.9230	RD (95% CI) p=0.9544	
Overall								
ITT (as randomized) Population	144	2 (1.4%)	24	0 (0.0%)	0.862* (0.043, 17.429) p=0.9229	0.860* (0.040, 18.453) p=0.9230	1.2% (-40.0%, 42.4%) p=0.9544	--
Age group								
< 65 years	100	1 (1.0%)	16	0 (0.0%)	0.505* (0.021, 11.891) p=0.6716	0.497* (0.019, 12.737) p=0.6730	3.3% (-46.1%, 52.6%) p=0.8971	0.9292
>= 65 years	44	1 (2.3%)	8	0 (0.0%)	0.600* (0.027, 13.582) p=0.7483	0.586* (0.022, 15.640) p=0.7499	4.5% (-65.3%, 74.4%) p=0.8985	
Sex group								
Male	100	1 (1.0%)	16	0 (0.0%)	0.505* (0.021, 11.891) p=0.6716	0.497* (0.019, 12.737) p=0.6730	3.3% (-46.1%, 52.6%) p=0.8971	0.9292
Female	44	1 (2.3%)	8	0 (0.0%)	0.600* (0.027, 13.582) p=0.7483	0.586* (0.022, 15.640) p=0.7499	4.5% (-65.3%, 74.4%) p=0.8985	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:02

TABLE 2.6.2.2: Binary Outcome Analysis: COMPASS 31 orthostatic intolerance with >=6 points deterioration from baseline to week 37 - ITT (as randomized)
Population

Table page 2 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Race group								
white	112	0 (0.0%)	19	0 (0.0%)	0.177* (0.004, 8.665) p=0.3831	0.173* (0.003, 8.996) p=0.3844	-0.0% (-48.6%, 48.6%) p=1.0000	0.9981
other	30	2 (6.7%)	4	0 (0.0%)	0.806* (0.045, 14.449) p=0.8838	0.789* (0.032, 19.271) p=0.8846	8.8% (-89.9%, 107.4%) p=0.8618	
Region group								
North-America	21	0 (0.0%)	5	0 (0.0%)	0.273* (0.006, 12.370) p=0.5044	0.256* (0.005, 14.396) p=0.5073	-0.0% (-97.5%, 97.5%) p=1.0000	0.9406
Europe	54	0 (0.0%)	10	0 (0.0%)	0.200* (0.004, 9.551) p=0.4145	0.193* (0.004, 10.261) p=0.4168	-0.0% (-67.5%, 67.5%) p=1.0000	
Rest of World	69	2 (2.9%)	9	0 (0.0%)	0.714* (0.037, 13.828) p=0.8239	0.704* (0.031, 15.800) p=0.8248	5.2% (-60.5%, 70.8%) p=0.8778	
Weight group								
< 65 kg	52	1 (1.9%)	4	0 (0.0%)	0.283* (0.013, 6.075) p=0.4198	0.262* (0.009, 7.416) p=0.4324	4.2% (-94.1%, 102.5%) p=0.9333	0.5905
>= 65 kg	89	1 (1.1%)	19	0 (0.0%)	0.667* (0.028, 15.772) p=0.8017	0.661* (0.026, 16.844) p=0.8021	3.4% (-42.0%, 48.8%) p=0.8837	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:02

TABLE 2.6.2.2: Binary Outcome Analysis: COMPASS 31 orthostatic intolerance with >=6 points deterioration from baseline to week 37 - ITT (as randomized)
Population

Table page 3 of 5.

EPLONTERSEN			INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
NIS at baseline group								
< 50	87	0 (0.0%)	17	0 (0.0%)	0.205* (0.004, 9.975) p=0.4236	0.200* (0.004, 10.422) p=0.4249	0.0% (-52.0%, 52.0%) p=1.0000	0.9847
>=50	57	2 (3.5%)	7	0 (0.0%)	0.690* (0.036, 13.111) p=0.8047	0.676* (0.030, 15.465) p=0.8061	5.7% (-68.7%, 80.2%) p=0.8799	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group								
yes	100	2 (2.0%)	15	0 (0.0%)	0.792* (0.040, 15.754) p=0.8786	0.787* (0.036, 17.175) p=0.8787	4.3% (-46.6%, 55.2%) p=0.8693	0.6907
no	44	0 (0.0%)	9	0 (0.0%)	0.222* (0.005, 10.543) p=0.4450	0.213* (0.004, 11.448) p=0.4472	-0.0% (-71.7%, 71.7%) p=1.0000	
V30M Mutation group								
yes	85	0 (0.0%)	16	0 (0.0%)	0.198* (0.004, 9.623) p=0.4135	0.193* (0.004, 10.075) p=0.4149	0.0% (-53.4%, 53.4%) p=1.0000	0.9232
no	59	2 (3.4%)	8	0 (0.0%)	0.750* (0.039, 14.393) p=0.8486	0.739* (0.033, 16.749) p=0.8492	5.6% (-64.1%, 75.3%) p=0.8743	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:02

TABLE 2.6.2.2: Binary Outcome Analysis: COMPASS 31 orthostatic intolerance with >=6 points deterioration from baseline to week 37 - ITT (as randomized)
Population

Table page 4 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Disease Stage group								
Stage 1	115	0 (0.0%)	18	0 (0.0%)	0.164* (0.003, 8.010) p=0.3620	0.160* (0.003, 8.323) p=0.3635	0.0% (-49.7%, 49.7%) p=1.0000	0.7921
Stage 2	29	2 (6.9%)	6	0 (0.0%)	1.167* (0.063, 21.692) p=0.9177	1.182* (0.050, 27.700) p=0.9173	9.0% (-71.9%, 89.8%) p=0.8277	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL								
yes	100	2 (2.0%)	15	0 (0.0%)	0.792* (0.040, 15.754) p=0.8786	0.787* (0.036, 17.175) p=0.8787	4.3% (-46.6%, 55.2%) p=0.8693	0.6907
no	44	0 (0.0%)	9	0 (0.0%)	0.222* (0.005, 10.543) p=0.4450	0.213* (0.004, 11.448) p=0.4472	-0.0% (-71.7%, 71.7%) p=1.0000	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis								
yes	39	2 (5.1%)	7	0 (0.0%)	1.000* (0.053, 18.915) p=1.0000	1.000* (0.043, 23.010) p=1.0000	7.3% (-67.4%, 82.0%) p=0.8482	0.8371
no	105	0 (0.0%)	17	0 (0.0%)	0.170* (0.003, 8.289) p=0.3714	0.166* (0.003, 8.636) p=0.3730	-0.0% (-51.2%, 51.2%) p=1.0000	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:02

TABLE 2.6.2.2: Binary Outcome Analysis: COMPASS 31 orthostatic intolerance with ≥ 6 points deterioration from baseline to week 37 - ITT (as randomized)
Population

Table page 5 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Cardiomyopathy								
yes	49	2 (4.1%)	9	0 (0.0%)	1.000* (0.052, 19.288) p=1.0000	1.000* (0.044, 22.539) p=1.0000	6.3% (-59.6%, 72.1%) p=0.8515	0.7843
no	95	0 (0.0%)	15	0 (0.0%)	0.167* (0.003, 8.103) p=0.3659	0.162* (0.003, 8.484) p=0.3677	0.0% (-54.5%, 54.5%) p=1.0000	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:02

TABLE 2.6.2.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 orthostatic intolerance - ITT (as randomized) Population

Table page 1 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Overall					
Baseline value					
n	143	24			
Mean (SD)	2.9 (3.0)	2.7 (2.7)			
Actual value at week 37					
n	141	21			
Mean (SD)	2.2 (2.7)	2.1 (2.2)			
Change from baseline at week 37					
n	140	21			
Mean (SD)	-0.67 (2.49)	-0.81 (2.86)			
LS mean change (SE):	-0.69 (0.22)	-0.82 (0.48)	0.12 (-0.87 ; 1.12)	0.05 (-0.41, 0.51)	-
p-value			0.8065		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:04

TABLE 2.6.2.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 orthostatic intolerance - ITT (as randomized) Population

Table page 2 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Age group					
< 65 years					
Baseline value					
n	99	16			
Mean (SD)	3.1 (3.0)	2.4 (2.9)			
Actual value at week 37					
n	98	14			
Mean (SD)	2.4 (2.8)	1.6 (2.0)			
Change from baseline at week 37					
n	97	14			
Mean (SD)	-0.62 (2.36)	-1.00 (2.91)			
LS mean change (SE):	-0.62 (0.26)	-1.00 (0.68)	0.38 (-1.06 ; 1.82)	0.15 (-0.42, 0.72)	0.5598
p-value			0.6024		
>= 65 years					
Baseline value					
n	44	8			
Mean (SD)	2.4 (3.1)	3.1 (2.4)			
Actual value at week 37					
n	43	7			
Mean (SD)	1.6 (2.4)	3.1 (2.3)			
Change from baseline at week 37					
n	43	7			
Mean (SD)	-0.79 (2.79)	-0.43 (2.94)			
LS mean change (SE):	-0.79 (0.39)	-0.43 (0.97)	-0.36 (-2.42 ; 1.70)	-0.14 (-0.96, 0.68)	-
p-value			0.7286		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:04

TABLE 2.6.2.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 orthostatic intolerance - ITT (as randomized) Population

Table page 3 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Sex group					
Male					
Baseline value					
n	100	16			
Mean (SD)	2.7 (3.1)	2.9 (2.7)			
Actual value at week 37					
n	98	13			
Mean (SD)	2.2 (2.7)	2.1 (2.3)			
Change from baseline at week 37					
n	98	13			
Mean (SD)	-0.53 (2.32)	-1.23 (3.35)			
LS mean change (SE):	-0.53 (0.26)	-1.23 (0.71)	0.70 (-0.78 ; 2.18)	0.27 (-0.31, 0.86)	0.2042
p-value			0.3524		
Female					
Baseline value					
n	43	8			
Mean (SD)	3.3 (2.9)	2.3 (2.9)			
Actual value at week 37					
n	43	8			
Mean (SD)	2.3 (2.8)	2.1 (2.2)			
Change from baseline at week 37					
n	42	8			
Mean (SD)	-1.00 (2.87)	-0.13 (1.81)			
LS mean change (SE):	-1.00 (0.39)	-0.12 (0.90)	-0.88 (-2.81 ; 1.06)	-0.34 (-1.12, 0.44)	-
p-value			0.3738		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:04

TABLE 2.6.2.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 orthostatic intolerance - ITT (as randomized) Population

Table page 4 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Race group					
white					
Baseline value					
n	111	19			
Mean (SD)	2.7 (2.9)	2.9 (2.7)			
Actual value at week 37					
n	109	17			
Mean (SD)	2.1 (2.6)	2.2 (2.3)			
Change from baseline at week 37					
n	108	17			
Mean (SD)	-0.54 (2.06)	-0.88 (3.16)			
LS mean change (SE):	-0.54 (0.25)	-0.88 (0.62)	0.35 (-0.97 ; 1.67)	0.13 (-0.38, 0.65)	0.4921
p-value			0.6060		
other					
Baseline value					
n	30	4			
Mean (SD)	3.6 (3.4)	2.3 (2.6)			
Actual value at week 37					
n	30	4			
Mean (SD)	2.4 (3.1)	1.8 (2.1)			
Change from baseline at week 37					
n	30	4			
Mean (SD)	-1.20 (3.72)	-0.50 (1.00)			
LS mean change (SE):	-1.20 (0.47)	-0.50 (1.28)	-0.70 (-3.39 ; 1.99)	-0.27 (-1.35, 0.82)	-
p-value			0.6083		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:05

TABLE 2.6.2.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 orthostatic intolerance - ITT (as randomized) Population

Table page 5 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Region group					
North-America					
Baseline value					
n	21	5			
Mean (SD)	3.3 (2.7)	3.6 (1.3)			
Actual value at week 37					
n	21	5			
Mean (SD)	2.5 (2.2)	3.6 (1.5)			
Change from baseline at week 37					
n	21	5			
Mean (SD)	-0.86 (1.53)	0.00 (1.41)			
LS mean change (SE):	-0.86 (0.55)	0.00 (1.13)	-0.86 (-3.34 ; 1.63)	-0.33 (-1.36, 0.70)	0.3887
p-value			0.4964		
Europe					
Baseline value					
n	54	10			
Mean (SD)	2.4 (2.9)	1.6 (2.4)			
Actual value at week 37					
n	52	7			
Mean (SD)	2.1 (2.7)	2.0 (2.2)			
Change from baseline at week 37					
n	52	7			
Mean (SD)	-0.23 (2.05)	0.14 (3.34)			
LS mean change (SE):	-0.23 (0.35)	0.14 (0.95)	-0.37 (-2.38 ; 1.64)	-0.15 (-0.95, 0.66)	-
p-value			0.7139		
Rest of World					
Baseline value					
n	68	9			
Mean (SD)	3.1 (3.2)	3.3 (3.3)			
Actual value at week 37					
n	68	9			
Mean (SD)	2.2 (3.0)	1.3 (2.2)			
Change from baseline at week 37					
n	67	9			
Mean (SD)	-0.96 (2.98)	-2.00 (2.87)			
LS mean change (SE):	-0.96 (0.31)	-2.00 (0.84)	1.04 (-0.73 ; 2.82)	0.41 (-0.30, 1.12)	-
p-value			0.2459		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:05

TABLE 2.6.2.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 orthostatic intolerance - ITT (as randomized) Population

Table page 6 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Weight group					
< 65 kg					
Baseline value					
n	51	4			
Mean (SD)	4.2 (3.4)	2.0 (2.8)			
Actual value at week 37					
n	51	3			
Mean (SD)	3.1 (3.0)	3.0 (1.7)			
Change from baseline at week 37					
n	50	3			
Mean (SD)	-1.00 (2.84)	0.33 (3.79)			
LS mean change (SE):	-1.00 (0.36)	0.33 (1.49)	-1.33 (-4.36 ; 1.69)	-0.51 (-1.71, 0.69)	0.2619
p-value			0.3848		
>= 65 kg					
Baseline value					
n	89	19			
Mean (SD)	2.2 (2.6)	2.9 (2.7)			
Actual value at week 37					
n	87	17			
Mean (SD)	1.8 (2.5)	2.1 (2.3)			
Change from baseline at week 37					
n	87	17			
Mean (SD)	-0.51 (2.32)	-1.06 (2.84)			
LS mean change (SE):	-0.51 (0.28)	-1.06 (0.62)	0.55 (-0.80 ; 1.90)	0.21 (-0.31, 0.74)	-
p-value			0.4189		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:05

TABLE 2.6.2.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 orthostatic intolerance - ITT (as randomized) Population

Table page 7 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by NIS at baseline group					
< 50					
Baseline value					
n	87	17			
Mean (SD)	2.8 (2.9)	2.4 (2.4)			
Actual value at week 37					
n	86	14			
Mean (SD)	2.2 (2.6)	2.7 (2.2)			
Change from baseline at week 37					
n	86	14			
Mean (SD)	-0.59 (2.06)	0.07 (1.73)			
LS mean change (SE):	-0.59 (0.27)	0.07 (0.67)	-0.66 (-2.10 ; 0.77)	-0.26 (-0.84, 0.31)	0.0517
p-value			0.3610		
>=50					
Baseline value					
n	56	7			
Mean (SD)	3.0 (3.3)	3.4 (3.4)			
Actual value at week 37					
n	55	7			
Mean (SD)	2.1 (2.9)	0.9 (1.6)			
Change from baseline at week 37					
n	54	7			
Mean (SD)	-0.80 (3.08)	-2.57 (3.91)			
LS mean change (SE):	-0.80 (0.34)	-2.57 (0.95)	1.78 (-0.22 ; 3.77)	0.70 (-0.12, 1.51)	-
p-value			0.0810		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:05

TABLE 2.6.2.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 orthostatic intolerance - ITT (as randomized) Population

Table page 8 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Previous treatment with Tetramer Stabilizer group					
yes					
Baseline value					
n	99	15			
Mean (SD)	2.8 (2.9)	2.7 (2.7)			
Actual value at week 37					
n	99	12			
Mean (SD)	2.1 (2.8)	2.6 (2.4)			
Change from baseline at week 37					
n	98	12			
Mean (SD)	-0.64 (2.71)	-0.50 (2.68)			
LS mean change (SE):	-0.64 (0.26)	-0.50 (0.74)	-0.14 (-1.69 ; 1.40)	-0.06 (-0.66, 0.55)	0.6084
p-value			0.8552		
no					
Baseline value					
n	44	9			
Mean (SD)	3.1 (3.3)	2.7 (2.9)			
Actual value at week 37					
n	42	9			
Mean (SD)	2.4 (2.7)	1.4 (1.9)			
Change from baseline at week 37					
n	42	9			
Mean (SD)	-0.74 (1.94)	-1.22 (3.19)			
LS mean change (SE):	-0.74 (0.39)	-1.22 (0.85)	0.48 (-1.37 ; 2.34)	0.19 (-0.55, 0.93)	-
p-value			0.6067		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:05

TABLE 2.6.2.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 orthostatic intolerance - ITT (as randomized) Population

Table page 9 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by V30M Mutation group					
yes					
Baseline value					
n	84	16			
Mean (SD)	2.6 (3.1)	3.2 (2.9)			
Actual value at week 37					
n	83	13			
Mean (SD)	2.1 (2.7)	2.3 (2.5)			
Change from baseline at week 37					
n	82	13			
Mean (SD)	-0.59 (2.20)	-1.38 (3.43)			
LS mean change (SE):	-0.59 (0.28)	-1.38 (0.71)	0.80 (-0.70 ; 2.30)	0.31 (-0.28, 0.91)	0.1623
p-value			0.2941		
no					
Baseline value					
n	59	8			
Mean (SD)	3.2 (3.0)	1.6 (1.9)			
Actual value at week 37					
n	58	8			
Mean (SD)	2.4 (2.8)	1.8 (1.6)			
Change from baseline at week 37					
n	58	8			
Mean (SD)	-0.79 (2.88)	0.13 (1.25)			
LS mean change (SE):	-0.79 (0.33)	0.12 (0.90)	-0.92 (-2.81 ; 0.98)	-0.36 (-1.11, 0.40)	-
p-value			0.3399		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:05

TABLE 2.6.2.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 orthostatic intolerance - ITT (as randomized) Population

Table page 10 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Disease Stage group					
Stage 1					
Baseline value					
n	114	18			
Mean (SD)	2.9 (2.9)	2.6 (2.6)			
Actual value at week 37					
n	113	16			
Mean (SD)	2.1 (2.6)	2.5 (2.2)			
Change from baseline at week 37					
n	112	16			
Mean (SD)	-0.71 (2.11)	-0.25 (2.46)			
LS mean change (SE):	-0.71 (0.24)	-0.25 (0.63)	-0.46 (-1.80 ; 0.87)	-0.18 (-0.71, 0.35)	0.0695
p-value			0.4936		
Stage 2					
Baseline value					
n	29	6			
Mean (SD)	2.9 (3.5)	2.8 (3.3)			
Actual value at week 37					
n	28	5			
Mean (SD)	2.5 (3.2)	0.8 (1.8)			
Change from baseline at week 37					
n	28	5			
Mean (SD)	-0.50 (3.71)	-2.60 (3.58)			
LS mean change (SE):	-0.50 (0.48)	-2.60 (1.13)	2.10 (-0.33 ; 4.53)	0.81 (-0.20, 1.82)	-
p-value			0.0895		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:05

TABLE 2.6.2.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 orthostatic intolerance - ITT (as randomized) Population

Table page 11 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL					
yes					
Baseline value					
n	99	15			
Mean (SD)	2.8 (2.9)	2.7 (2.7)			
Actual value at week 37					
n	99	12			
Mean (SD)	2.1 (2.8)	2.6 (2.4)			
Change from baseline at week 37					
n	98	12			
Mean (SD)	-0.64 (2.71)	-0.50 (2.68)			
LS mean change (SE):	-0.64 (0.26)	-0.50 (0.74)	-0.14 (-1.69 ; 1.40)	-0.06 (-0.66, 0.55)	0.6084
p-value			0.8552		
no					
Baseline value					
n	44	9			
Mean (SD)	3.1 (3.3)	2.7 (2.9)			
Actual value at week 37					
n	42	9			
Mean (SD)	2.4 (2.7)	1.4 (1.9)			
Change from baseline at week 37					
n	42	9			
Mean (SD)	-0.74 (1.94)	-1.22 (3.19)			
LS mean change (SE):	-0.74 (0.39)	-1.22 (0.85)	0.48 (-1.37 ; 2.34)	0.19 (-0.55, 0.93)	-
p-value			0.6067		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:05

TABLE 2.6.2.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 orthostatic intolerance - ITT (as randomized) Population

Table page 12 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis					
yes					
Baseline value					
n	39	7			
Mean (SD)	2.9 (3.3)	2.3 (2.2)			
Actual value at week 37					
n	38	7			
Mean (SD)	2.6 (3.2)	2.0 (2.1)			
Change from baseline at week 37					
n	38	7			
Mean (SD)	-0.16 (2.94)	-0.29 (0.95)			
LS mean change (SE):	-0.16 (0.41)	-0.29 (0.96)	0.13 (-1.93 ; 2.19)	0.05 (-0.78, 0.88)	0.9493
p-value			0.9027		
no					
Baseline value					
n	104	17			
Mean (SD)	2.9 (3.0)	2.8 (2.9)			
Actual value at week 37					
n	103	14			
Mean (SD)	2.0 (2.5)	2.1 (2.3)			
Change from baseline at week 37					
n	102	14			
Mean (SD)	-0.86 (2.30)	-1.07 (3.45)			
LS mean change (SE):	-0.86 (0.25)	-1.07 (0.68)	0.21 (-1.22 ; 1.64)	0.08 (-0.48, 0.65)	-
p-value			0.7734		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:05

TABLE 2.6.2.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 orthostatic intolerance - ITT (as randomized) Population

Table page 13 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Cardiomyopathy					
yes					
Baseline value					
n	49	9			
Mean (SD)	3.2 (3.1)	2.9 (2.5)			
Actual value at week 37					
n	48	8			
Mean (SD)	2.7 (3.1)	1.8 (2.1)			
Change from baseline at week 37					
n	48	8			
Mean (SD)	-0.40 (2.88)	-1.13 (2.53)			
LS mean change (SE):	-0.40 (0.37)	-1.12 (0.90)	0.73 (-1.19 ; 2.65)	0.28 (-0.49, 1.05)	0.4522
p-value			0.4552		
no					
Baseline value					
n	94	15			
Mean (SD)	2.7 (3.0)	2.5 (2.9)			
Actual value at week 37					
n	93	13			
Mean (SD)	1.9 (2.5)	2.3 (2.3)			
Change from baseline at week 37					
n	92	13			
Mean (SD)	-0.82 (2.27)	-0.62 (3.12)			
LS mean change (SE):	-0.82 (0.27)	-0.62 (0.71)	-0.20 (-1.69 ; 1.29)	-0.08 (-0.67, 0.51)	-
p-value			0.7918		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:05

TABLE 2.6.3.1: Binary Outcome Analysis: COMPASS 31 vasomotor achieving ≥ 0.75 points improvement from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population
Table page 1 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Overall								
ITT (as randomized) Population	144	26 (18.1%)	24	4 (16.7%)	1.083* (0.415, 2.829) p=0.8702	0.895 (0.143, 5.610) p=0.9055	-0.9% (-32.3%, 30.4%) p=0.9528	--
Age group								
< 65 years	100	19 (19.0%)	16	4 (25.0%)	0.760 (0.297, 1.946) p=0.5673	0.704 (0.204, 2.424) p=0.5777	-5.7% (-29.1%, 17.6%) p=0.6317	0.2804
≥ 65 years	44	7 (15.9%)	8	0 (0.0%)	3.000* (0.188, 47.963) p=0.4373	3.400* (0.177, 65.479) p=0.4174	17.6% (-52.7%, 87.8%) p=0.6242	
Sex group								
Male	100	15 (15.0%)	16	3 (18.8%)	0.800 (0.261, 2.456) p=0.6966	0.765 (0.194, 3.010) p=0.7012	-3.8% (-24.1%, 16.6%) p=0.7182	0.3687
Female	44	11 (25.0%)	8	1 (12.5%)	2.000 (0.298, 13.418) p=0.4754	2.333 (0.258, 21.134) p=0.4511	12.5% (-13.7%, 38.7%) p=0.3506	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:10

TABLE 2.6.3.1: Binary Outcome Analysis: COMPASS 31 vasomotor achieving ≥ 0.75 points improvement from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population
Table page 2 of 5.

EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction	
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)		RD (95% CI)
Race group								
white	112	16 (14.3%)	19	3 (15.8%)	0.905 (0.291, 2.810) p=0.8626	0.889 (0.232, 3.401) p=0.8634	-1.5% (-19.1%, 16.1%) p=0.8672	0.8038
other	30	9 (30.0%)	4	1 (25.0%)	1.200 (0.202, 7.139) p=0.8412	1.286 (0.117, 14.089) p=0.8370	5.0% (-40.5%, 50.5%) p=0.8294	
Region group								
North-America	21	5 (23.8%)	5	1 (20.0%)	1.190 (0.176, 8.061) p=0.8582	1.250 (0.112, 13.924) p=0.8560	3.8% (-35.7%, 43.3%) p=0.8501	0.7849
Europe	54	4 (7.4%)	10	0 (0.0%)	1.800* (0.104, 31.091) p=0.6860	1.871* (0.094, 37.451) p=0.6819	7.4% (-55.0%, 69.8%) p=0.8159	
Rest of World	69	17 (24.6%)	9	3 (33.3%)	0.739 (0.269, 2.033) p=0.5582	0.654 (0.147, 2.902) p=0.5763	-8.7% (-41.1%, 23.7%) p=0.5992	
Weight group								
< 65 kg	52	10 (19.2%)	4	0 (0.0%)	1.981* (0.135, 29.033) p=0.6177	2.224* (0.111, 44.607) p=0.6015	19.2% (-79.4%, 117.8%) p=0.7022	0.5151
>= 65 kg	89	16 (18.0%)	19	4 (21.1%)	0.854 (0.321, 2.269) p=0.7515	0.822 (0.241, 2.808) p=0.7544	-3.1% (-23.1%, 16.9%) p=0.7631	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:10

TABLE 2.6.3.1: Binary Outcome Analysis: COMPASS 31 vasomotor achieving ≥ 0.75 points improvement from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population
Table page 3 of 5.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
NIS at baseline group									
< 50	87	15 (17.2%)	17	2 (11.8%)	1.466 (0.368, 5.830) p=0.5875	1.562 (0.323, 7.562) p=0.5791	5.5% (-11.8%, 22.7%) p=0.5338	0.4379	
>=50	57	11 (19.3%)	7	2 (28.6%)	0.675 (0.187, 2.444) p=0.5498	0.598 (0.102, 3.499) p=0.5682	-9.3% (-44.3%, 25.7%) p=0.6035		
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	16 (16.0%)	15	2 (13.3%)	1.200 (0.306, 4.704) p=0.7937	1.238 (0.255, 6.022) p=0.7913	2.7% (-16.0%, 21.3%) p=0.7792	0.9116	
no	44	10 (22.7%)	9	2 (22.2%)	1.023 (0.268, 3.899) p=0.9737	1.029 (0.184, 5.763) p=0.9737	0.5% (-29.3%, 30.4%) p=0.9735		
V30M Mutation group									
yes	85	13 (15.3%)	16	2 (12.5%)	1.224 (0.305, 4.910) p=0.7760	1.264 (0.256, 6.229) p=0.7735	2.8% (-15.1%, 20.7%) p=0.7599	0.7578	
no	59	13 (22.0%)	8	2 (25.0%)	0.881 (0.242, 3.210) p=0.8481	0.848 (0.153, 4.709) p=0.8503	-3.0% (-34.8%, 28.8%) p=0.8550		

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:10

TABLE 2.6.3.1: Binary Outcome Analysis: COMPASS 31 vasomotor achieving ≥ 0.75 points improvement from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population
Table page 4 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Disease Stage group								
Stage 1	115	17 (14.8%)	18	2 (11.1%)	1.330 (0.335, 5.280) p=0.6848	1.388 (0.292, 6.588) p=0.6801	3.7% (-12.2%, 19.6%) p=0.6509	0.8097
Stage 2	29	9 (31.0%)	6	2 (33.3%)	0.931 (0.265, 3.266) p=0.9111	0.900 (0.139, 5.844) p=0.9121	-2.3% (-43.6%, 39.0%) p=0.9131	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL								
yes	100	16 (16.0%)	15	2 (13.3%)	1.200 (0.306, 4.704) p=0.7937	1.238 (0.255, 6.022) p=0.7913	2.7% (-16.0%, 21.3%) p=0.7792	0.9116
no	44	10 (22.7%)	9	2 (22.2%)	1.023 (0.268, 3.899) p=0.9737	1.029 (0.184, 5.763) p=0.9737	0.5% (-29.3%, 30.4%) p=0.9735	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis								
yes	39	7 (17.9%)	7	2 (28.6%)	0.628 (0.163, 2.423) p=0.4997	0.547 (0.088, 3.417) p=0.5186	-10.6% (-46.2%, 24.9%) p=0.5583	0.3750
no	105	19 (18.1%)	17	2 (11.8%)	1.538 (0.393, 6.016) p=0.5361	1.657 (0.349, 7.860) p=0.5249	6.3% (-10.7%, 23.3%) p=0.4653	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:10

TABLE 2.6.3.1: Binary Outcome Analysis: COMPASS 31 vasomotor achieving ≥ 0.75 points improvement from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population
Table page 5 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Cardiomyopathy								
yes	49	8 (16.3%)	9	2 (22.2%)	0.735 (0.185, 2.911) p=0.6608	0.683 (0.119, 3.909) p=0.6683	-5.9% (-35.0%, 23.2%) p=0.6910	0.5036
no	95	18 (18.9%)	15	2 (13.3%)	1.421 (0.366, 5.512) p=0.6114	1.519 (0.315, 7.338) p=0.6025	5.6% (-13.3%, 24.5%) p=0.5609	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:10

TABLE 2.6.3.2: Binary Outcome Analysis: COMPASS 31 vasomotor with ≥ 0.75 points deterioration from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population
Table page 1 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI) p=0.2651	OR (95% CI) p=0.2489	RD (95% CI) p=0.1429	
Overall								
ITT (as randomized) Population	144	18 (12.5%)	24	1 (4.2%)	3.062 (0.428, 21.904) p=0.2651	3.369 (0.427, 26.557) p=0.2489	8.9% (-3.0%, 20.8%) p=0.1429	--
Age group								
< 65 years	100	12 (12.0%)	16	1 (6.3%)	1.920 (0.268, 13.775) p=0.5165	2.045 (0.247, 16.908) p=0.5067	5.5% (-11.6%, 22.5%) p=0.5286	0.7830
≥ 65 years	44	6 (13.6%)	8	0 (0.0%)	2.600* (0.160, 42.161) p=0.5014	2.870* (0.147, 55.989) p=0.4868	15.4% (-54.8%, 85.6%) p=0.6671	
Sex group								
Male	100	14 (14.0%)	16	0 (0.0%)	4.881* (0.305, 78.051) p=0.2623	5.532* (0.314, 97.363) p=0.2424	15.7% (-33.8%, 65.3%) p=0.5334	0.2126
Female	44	4 (9.1%)	8	1 (12.5%)	0.727 (0.093, 5.693) p=0.7616	0.700 (0.068, 7.222) p=0.7645	-3.2% (-30.8%, 24.3%) p=0.8176	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:14

TABLE 2.6.3.2: Binary Outcome Analysis: COMPASS 31 vasomotor with ≥ 0.75 points deterioration from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population
Table page 2 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Race group								
white	112	17 (15.2%)	19	1 (5.3%)	2.884 (0.407, 20.418) p=0.2889	3.221 (0.403, 25.751) p=0.2701	9.9% (-2.1%, 22.0%) p=0.1065	0.2179
other	30	1 (3.3%)	4	0 (0.0%)	0.484* (0.023, 10.300) p=0.6417	0.458* (0.016, 13.054) p=0.6474	3.3% (-94.9%, 101.5%) p=0.9470	
Region group								
North-America	21	5 (23.8%)	5	0 (0.0%)	3.000* (0.192, 46.962) p=0.4338	3.667* (0.173, 77.552) p=0.4040	25.1% (-64.6%, 114.7%) p=0.5834	0.7270
Europe	54	8 (14.8%)	10	1 (10.0%)	1.481 (0.207, 10.584) p=0.6952	1.565 (0.174, 14.100) p=0.6895	4.6% (-19.4%, 28.6%) p=0.7084	
Rest of World	69	5 (7.2%)	9	0 (0.0%)	1.571* (0.094, 26.317) p=0.7533	1.620* (0.083, 31.710) p=0.7505	9.3% (-56.5%, 75.1%) p=0.7813	
Weight group								
< 65 kg	52	6 (11.5%)	4	1 (25.0%)	0.462 (0.072, 2.955) p=0.4144	0.391 (0.035, 4.391) p=0.4469	-12.8% (-57.7%, 32.0%) p=0.5757	0.1491
$\geq$ 65 kg	89	12 (13.5%)	19	0 (0.0%)	5.556* (0.343, 89.987) p=0.2275	6.290* (0.357, 110.941) p=0.2092	15.3% (-30.4%, 60.9%) p=0.5124	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:14

TABLE 2.6.3.2: Binary Outcome Analysis: COMPASS 31 vasomotor with ≥ 0.75 points deterioration from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population
Table page 3 of 5.

EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction	
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)		RD (95% CI)
NIS at baseline group								
< 50	87	13 (14.9%)	17	1 (5.9%)	2.540 (0.356, 18.150) p=0.3528	2.811 (0.343, 23.057) p=0.3358	9.1% (-4.4%, 22.5%) p=0.1871	0.5821
>=50	57	5 (8.8%)	7	0 (0.0%)	1.517* (0.092, 24.928) p=0.7704	1.571* (0.079, 31.388) p=0.7674	8.8% (-65.7%, 83.2%) p=0.8174	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group								
yes	100	13 (13.0%)	15	1 (6.7%)	1.950 (0.275, 13.847) p=0.5043	2.092 (0.253, 17.269) p=0.4931	6.3% (6.3%, 6.3%) p=.	0.9421
no	44	5 (11.4%)	9	0 (0.0%)	2.444* (0.147, 40.716) p=0.5334	2.646* (0.134, 52.108) p=0.5224	11.4% (11.4%, 11.4%) p=.	
V30M Mutation group								
yes	85	12 (14.1%)	16	1 (6.3%)	2.259 (0.315, 16.178) p=0.4173	2.466 (0.298, 20.426) p=0.4028	7.5% (-10.0%, 25.0%) p=0.4003	0.8003
no	59	6 (10.2%)	8	0 (0.0%)	1.950* (0.120, 31.742) p=0.6389	2.065* (0.106, 40.102) p=0.6317	12.1% (-57.8%, 82.0%) p=0.7342	

Notes:
 Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.
 [1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
 [2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
 [3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
 * Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.
 [4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.
 All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.
 Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.
 N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:15

TABLE 2.6.3.2: Binary Outcome Analysis: COMPASS 31 vasomotor with ≥ 0.75 points deterioration from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population
Table page 4 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Disease Stage group								
Stage 1	115	14 (12.2%)	18	1 (5.6%)	2.191 (0.307, 15.666) p=0.4344	2.356 (0.291, 19.105) p=0.4221	6.3% (-9.5%, 22.1%) p=0.4332	0.9154
Stage 2	29	4 (13.8%)	6	0 (0.0%)	2.100* (0.127, 34.656) p=0.6040	2.294* (0.109, 48.248) p=0.5932	15.6% (-65.7%, 96.8%) p=0.7074	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL								
yes	100	13 (13.0%)	15	1 (6.7%)	1.950 (0.275, 13.847) p=0.5043	2.092 (0.253, 17.269) p=0.4931	6.3% (6.3%, 6.3%) p=.	0.9421
no	44	5 (11.4%)	9	0 (0.0%)	2.444* (0.147, 40.716) p=0.5334	2.646* (0.134, 52.108) p=0.5224	11.4% (11.4%, 11.4%) p=.	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis								
yes	39	5 (12.8%)	7	0 (0.0%)	2.200* (0.135, 35.954) p=0.5802	2.391* (0.119, 48.070) p=0.5691	12.8% (-62.0%, 87.6%) p=0.7370	0.9291
no	105	13 (12.4%)	17	1 (5.9%)	2.105 (0.294, 15.068) p=0.4587	2.261 (0.276, 18.501) p=0.4469	6.5% (-6.3%, 19.3%) p=0.3211	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:15

TABLE 2.6.3.2: Binary Outcome Analysis: COMPASS 31 vasomotor with ≥ 0.75 points deterioration from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population
Table page 5 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Cardiomyopathy								
yes	49	8 (16.3%)	9	0 (0.0%)	3.400* (0.213, 54.269) p=0.3866	3.892* (0.206, 73.464) p=0.3647	18.0% (-48.3%, 84.2%) p=0.5953	0.4807
no	95	10 (10.5%)	15	1 (6.7%)	1.579 (0.218, 11.461) p=0.6515	1.647 (0.195, 13.887) p=0.6464	3.7% (-14.0%, 21.3%) p=0.6831	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR:

Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:15

TABLE 2.6.3.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 vasomotor - ITT (as randomized) Population

Table page 1 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Overall					
Baseline value					
n	143	24			
Mean (SD)	1.1 (1.8)	0.9 (1.7)			
Actual value at week 37					
n	141	21			
Mean (SD)	0.8 (1.4)	0.4 (1.1)			
Change from baseline at week 37					
n	140	21			
Mean (SD)	-0.29 (1.73)	-0.43 (1.36)			
LS mean change (SE):	-0.33 (0.13)	-0.57 (0.28)	0.25 (-0.33 ; 0.83)	0.16 (-0.30, 0.62)	-
p-value			0.4036		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:17

TABLE 2.6.3.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 vasomotor - ITT (as randomized) Population

Table page 2 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Age group					
< 65 years					
Baseline value					
n	99	16			
Mean (SD)	1.1 (1.8)	1.4 (1.9)			
Actual value at week 37					
n	98	14			
Mean (SD)	0.7 (1.4)	0.6 (1.3)			
Change from baseline at week 37					
n	97	14			
Mean (SD)	-0.35 (1.78)	-0.64 (1.65)			
LS mean change (SE):	-0.35 (0.17)	-0.64 (0.45)	0.29 (-0.66 ; 1.25)	0.17 (-0.40, 0.74)	0.5904
p-value			0.5472		
>= 65 years					
Baseline value					
n	44	8			
Mean (SD)	1.1 (1.8)	0.0 (0.0)			
Actual value at week 37					
n	43	7			
Mean (SD)	0.9 (1.5)	0.0 (0.0)			
Change from baseline at week 37					
n	43	7			
Mean (SD)	-0.16 (1.63)	0.00 (0.00)			
LS mean change (SE):	-0.16 (0.26)	0.00 (0.64)	-0.16 (-1.53 ; 1.20)	-0.09 (-0.91, 0.73)	-
p-value			0.8140		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:17

TABLE 2.6.3.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 vasomotor - ITT (as randomized) Population

Table page 3 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Sex group					
Male					
Baseline value					
n	100	16			
Mean (SD)	0.9 (1.7)	1.1 (1.7)			
Actual value at week 37					
n	98	13			
Mean (SD)	0.7 (1.3)	0.2 (0.8)			
Change from baseline at week 37					
n	98	13			
Mean (SD)	-0.19 (1.74)	-0.77 (1.54)			
LS mean change (SE):	-0.19 (0.17)	-0.77 (0.47)	0.58 (-0.41 ; 1.56)	0.34 (-0.25, 0.93)	0.1373
p-value			0.2498		
Female					
Baseline value					
n	43	8			
Mean (SD)	1.5 (2.0)	0.6 (1.8)			
Actual value at week 37					
n	43	8			
Mean (SD)	0.9 (1.6)	0.8 (1.5)			
Change from baseline at week 37					
n	42	8			
Mean (SD)	-0.52 (1.70)	0.13 (0.83)			
LS mean change (SE):	-0.52 (0.26)	0.13 (0.60)	-0.65 (-1.93 ; 0.64)	-0.38 (-1.16, 0.40)	-
p-value			0.3204		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:17

TABLE 2.6.3.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 vasomotor - ITT (as randomized) Population

Table page 4 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Race group					
white					
Baseline value					
n	111	19			
Mean (SD)	1.0 (1.7)	0.8 (1.7)			
Actual value at week 37					
n	109	17			
Mean (SD)	0.8 (1.5)	0.4 (1.1)			
Change from baseline at week 37					
n	108	17			
Mean (SD)	-0.06 (1.61)	-0.29 (1.21)			
LS mean change (SE):	-0.06 (0.16)	-0.29 (0.39)	0.23 (-0.61 ; 1.07)	0.14 (-0.38, 0.66)	0.8394
p-value			0.5902		
other					
Baseline value					
n	30	4			
Mean (SD)	1.5 (2.0)	1.8 (2.1)			
Actual value at week 37					
n	30	4			
Mean (SD)	0.5 (1.3)	0.8 (1.5)			
Change from baseline at week 37					
n	30	4			
Mean (SD)	-0.97 (1.83)	-1.00 (2.00)			
LS mean change (SE):	-0.97 (0.30)	-1.00 (0.81)	0.03 (-1.68 ; 1.75)	0.02 (-1.06, 1.10)	-
p-value			0.9694		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:17

TABLE 2.6.3.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 vasomotor - ITT (as randomized) Population

Table page 5 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Region group					
North-America					
Baseline value					
n	21	5			
Mean (SD)	1.4 (1.9)	1.0 (1.4)			
Actual value at week 37					
n	21	5			
Mean (SD)	1.3 (1.7)	0.6 (1.3)			
Change from baseline at week 37					
n	21	5			
Mean (SD)	-0.10 (2.05)	-0.40 (0.89)			
LS mean change (SE):	-0.10 (0.37)	-0.40 (0.75)	0.30 (-1.34 ; 1.95)	0.18 (-0.85, 1.20)	0.7628
p-value			0.7149		
Europe					
Baseline value					
n	54	10			
Mean (SD)	0.7 (1.5)	0.4 (1.3)			
Actual value at week 37					
n	52	7			
Mean (SD)	0.6 (1.3)	0.3 (0.8)			
Change from baseline at week 37					
n	52	7			
Mean (SD)	0.04 (1.36)	0.29 (0.76)			
LS mean change (SE):	0.04 (0.23)	0.29 (0.63)	-0.25 (-1.58 ; 1.08)	-0.15 (-0.95, 0.66)	-
p-value			0.7142		
Rest of World					
Baseline value					
n	68	9			
Mean (SD)	1.3 (1.9)	1.4 (2.2)			
Actual value at week 37					
n	68	9			
Mean (SD)	0.7 (1.4)	0.4 (1.3)			
Change from baseline at week 37					
n	67	9			
Mean (SD)	-0.61 (1.85)	-1.00 (1.73)			
LS mean change (SE):	-0.61 (0.20)	-1.00 (0.56)	0.39 (-0.79 ; 1.56)	0.23 (-0.48, 0.94)	-
p-value			0.5147		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:17

TABLE 2.6.3.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 vasomotor - ITT (as randomized) Population

Table page 6 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Weight group					
< 65 kg					
Baseline value					
n	51	4			
Mean (SD)	1.0 (1.7)	0.0 (0.0)			
Actual value at week 37					
n	51	3			
Mean (SD)	0.7 (1.3)	0.7 (1.2)			
Change from baseline at week 37					
n	50	3			
Mean (SD)	-0.24 (1.53)	0.67 (1.15)			
LS mean change (SE):	-0.24 (0.24)	0.67 (0.99)	-0.91 (-2.92 ; 1.11)	-0.52 (-1.72, 0.68)	0.2755
p-value			0.3747		
>= 65 kg					
Baseline value					
n	89	19			
Mean (SD)	1.2 (1.8)	1.2 (1.8)			
Actual value at week 37					
n	87	17			
Mean (SD)	0.8 (1.5)	0.4 (1.2)			
Change from baseline at week 37					
n	87	17			
Mean (SD)	-0.33 (1.87)	-0.65 (1.37)			
LS mean change (SE):	-0.33 (0.18)	-0.65 (0.42)	0.31 (-0.58 ; 1.21)	0.18 (-0.34, 0.71)	-
p-value			0.4909		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:17

TABLE 2.6.3.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 vasomotor - ITT (as randomized) Population

Table page 7 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by NIS at baseline group					
< 50					
Baseline value					
n	87	17			
Mean (SD)	0.9 (1.7)	0.8 (1.6)			
Actual value at week 37					
n	86	14			
Mean (SD)	0.7 (1.5)	0.6 (1.3)			
Change from baseline at week 37					
n	86	14			
Mean (SD)	-0.17 (1.80)	-0.07 (0.83)			
LS mean change (SE):	-0.17 (0.18)	-0.07 (0.45)	-0.10 (-1.06 ; 0.86)	-0.06 (-0.63, 0.51)	0.3602
p-value			0.8323		
>=50					
Baseline value					
n	56	7			
Mean (SD)	1.3 (1.9)	1.1 (2.0)			
Actual value at week 37					
n	55	7			
Mean (SD)	0.8 (1.4)	0.0 (0.0)			
Change from baseline at week 37					
n	54	7			
Mean (SD)	-0.48 (1.62)	-1.14 (1.95)			
LS mean change (SE):	-0.48 (0.23)	-1.14 (0.64)	0.66 (-0.68 ; 2.00)	0.39 (-0.42, 1.19)	-
p-value			0.3300		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:18

TABLE 2.6.3.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 vasomotor - ITT (as randomized) Population

Table page 8 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Previous treatment with Tetramer Stabilizer group					
yes					
Baseline value					
n	99	15			
Mean (SD)	0.9 (1.6)	0.7 (1.6)			
Actual value at week 37					
n	99	12			
Mean (SD)	0.7 (1.4)	0.5 (1.2)			
Change from baseline at week 37					
n	98	12			
Mean (SD)	-0.20 (1.61)	-0.08 (0.90)			
LS mean change (SE):	-0.20 (0.17)	-0.08 (0.49)	-0.12 (-1.14 ; 0.90)	-0.07 (-0.68, 0.54)	0.5289
p-value			0.8156		
no					
Baseline value					
n	44	9			
Mean (SD)	1.5 (2.0)	1.2 (1.9)			
Actual value at week 37					
n	42	9			
Mean (SD)	0.9 (1.5)	0.3 (1.0)			
Change from baseline at week 37					
n	42	9			
Mean (SD)	-0.50 (2.00)	-0.89 (1.76)			
LS mean change (SE):	-0.50 (0.26)	-0.89 (0.56)	0.39 (-0.84 ; 1.61)	0.23 (-0.51, 0.97)	-
p-value			0.5318		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:18

TABLE 2.6.3.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 vasomotor - ITT (as randomized) Population

Table page 9 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by V30M Mutation group					
yes					
Baseline value					
n	84	16			
Mean (SD)	0.8 (1.6)	0.8 (1.8)			
Actual value at week 37					
n	83	13			
Mean (SD)	0.7 (1.4)	0.5 (1.2)			
Change from baseline at week 37					
n	82	13			
Mean (SD)	-0.13 (1.76)	-0.23 (1.30)			
LS mean change (SE):	-0.13 (0.19)	-0.23 (0.47)	0.10 (-0.90 ; 1.09)	0.06 (-0.54, 0.65)	0.8671
p-value			0.8483		
no					
Baseline value					
n	59	8			
Mean (SD)	1.5 (1.9)	1.1 (1.6)			
Actual value at week 37					
n	58	8			
Mean (SD)	0.9 (1.5)	0.4 (1.1)			
Change from baseline at week 37					
n	58	8			
Mean (SD)	-0.52 (1.69)	-0.75 (1.49)			
LS mean change (SE):	-0.52 (0.22)	-0.75 (0.60)	0.23 (-1.03 ; 1.49)	0.14 (-0.62, 0.89)	-
p-value			0.7153		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:18

TABLE 2.6.3.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 vasomotor - ITT (as randomized) Population

Table page 10 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Disease Stage group					
Stage 1					
Baseline value					
n	114	18			
Mean (SD)	0.9 (1.7)	0.8 (1.6)			
Actual value at week 37					
n	113	16			
Mean (SD)	0.7 (1.4)	0.6 (1.3)			
Change from baseline at week 37					
n	112	16			
Mean (SD)	-0.17 (1.60)	-0.06 (0.77)			
LS mean change (SE):	-0.17 (0.16)	-0.06 (0.42)	-0.11 (-0.99 ; 0.77)	-0.06 (-0.59, 0.47)	0.3203
p-value			0.8103		
Stage 2					
Baseline value					
n	29	6			
Mean (SD)	1.7 (2.0)	1.3 (2.1)			
Actual value at week 37					
n	28	5			
Mean (SD)	1.0 (1.5)	0.0 (0.0)			
Change from baseline at week 37					
n	28	5			
Mean (SD)	-0.79 (2.13)	-1.60 (2.19)			
LS mean change (SE):	-0.79 (0.32)	-1.60 (0.75)	0.81 (-0.78 ; 2.41)	0.48 (-0.52, 1.47)	-
p-value			0.3161		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:18

TABLE 2.6.3.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 vasomotor - ITT (as randomized) Population

Table page 11 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL					
yes					
Baseline value					
n	99	15			
Mean (SD)	0.9 (1.6)	0.7 (1.6)			
Actual value at week 37					
n	99	12			
Mean (SD)	0.7 (1.4)	0.5 (1.2)			
Change from baseline at week 37					
n	98	12			
Mean (SD)	-0.20 (1.61)	-0.08 (0.90)			
LS mean change (SE):	-0.20 (0.17)	-0.08 (0.49)	-0.12 (-1.14 ; 0.90)	-0.07 (-0.68, 0.54)	0.5289
p-value			0.8156		
no					
Baseline value					
n	44	9			
Mean (SD)	1.5 (2.0)	1.2 (1.9)			
Actual value at week 37					
n	42	9			
Mean (SD)	0.9 (1.5)	0.3 (1.0)			
Change from baseline at week 37					
n	42	9			
Mean (SD)	-0.50 (2.00)	-0.89 (1.76)			
LS mean change (SE):	-0.50 (0.26)	-0.89 (0.56)	0.39 (-0.84 ; 1.61)	0.23 (-0.51, 0.97)	-
p-value			0.5318		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:18

TABLE 2.6.3.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 vasomotor - ITT (as randomized) Population

Table page 12 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis					
yes					
Baseline value					
n	39	7			
Mean (SD)	1.1 (1.8)	1.3 (1.7)			
Actual value at week 37					
n	38	7			
Mean (SD)	0.8 (1.4)	0.4 (1.1)			
Change from baseline at week 37					
n	38	7			
Mean (SD)	-0.11 (1.71)	-0.86 (1.57)			
LS mean change (SE):	-0.11 (0.27)	-0.86 (0.64)	0.75 (-0.62 ; 2.13)	0.44 (-0.40, 1.27)	0.2897
p-value			0.2821		
no					
Baseline value					
n	104	17			
Mean (SD)	1.1 (1.8)	0.8 (1.7)			
Actual value at week 37					
n	103	14			
Mean (SD)	0.7 (1.4)	0.4 (1.2)			
Change from baseline at week 37					
n	102	14			
Mean (SD)	-0.36 (1.75)	-0.21 (1.25)			
LS mean change (SE):	-0.36 (0.17)	-0.21 (0.45)	-0.15 (-1.10 ; 0.81)	-0.09 (-0.65, 0.48)	-
p-value			0.7588		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:18

TABLE 2.6.3.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 vasomotor - ITT (as randomized) Population

Table page 13 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Cardiomyopathy					
yes					
Baseline value					
n	49	9			
Mean (SD)	1.2 (1.8)	1.4 (1.8)			
Actual value at week 37					
n	48	8			
Mean (SD)	1.0 (1.5)	0.4 (1.1)			
Change from baseline at week 37					
n	48	8			
Mean (SD)	-0.13 (1.70)	-0.75 (1.49)			
LS mean change (SE):	-0.13 (0.24)	-0.75 (0.60)	0.63 (-0.65 ; 1.90)	0.36 (-0.41, 1.13)	0.3457
p-value			0.3356		
no					
Baseline value					
n	94	15			
Mean (SD)	1.0 (1.8)	0.6 (1.6)			
Actual value at week 37					
n	93	13			
Mean (SD)	0.7 (1.4)	0.5 (1.2)			
Change from baseline at week 37					
n	92	13			
Mean (SD)	-0.38 (1.75)	-0.23 (1.30)			
LS mean change (SE):	-0.38 (0.18)	-0.23 (0.47)	-0.15 (-1.14 ; 0.84)	-0.09 (-0.68, 0.50)	-
p-value			0.7660		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:18

TABLE 2.6.4.1: Binary Outcome Analysis: COMPASS 31 secretomotor achieving >=2.25 points improvement from baseline to week 37 - ITT (as randomized)
Population

Table page 1 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Overall								
ITT (as randomized) Population	144	8 (5.6%)	24	0 (0.0%)	2.931* (0.175, 49.194) p=0.4549	3.051* (0.171, 54.596) p=0.4484	3.2% (-35.3%, 41.8%) p=0.8698	--
Age group								
< 65 years	100	7 (7.0%)	16	0 (0.0%)	2.525* (0.151, 42.198) p=0.5192	2.647* (0.144, 48.599) p=0.5122	9.1% (-40.3%, 58.5%) p=0.7186	0.4429
>= 65 years	44	1 (2.3%)	8	0 (0.0%)	0.600* (0.027, 13.582) p=0.7483	0.586* (0.022, 15.640) p=0.7499	4.5% (-65.3%, 74.4%) p=0.8985	
Sex group								
Male	100	5 (5.0%)	16	0 (0.0%)	1.851* (0.107, 31.979) p=0.6717	1.901* (0.100, 36.016) p=0.6688	5.0% (5.0%, 5.0%) p=.	0.9820
Female	44	3 (6.8%)	8	0 (0.0%)	1.400* (0.079, 24.827) p=0.8186	1.434* (0.068, 30.386) p=0.8171	6.8% (6.8%, 6.8%) p=.	

Notes:
Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.
[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.
[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.
All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.
Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.
N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:23

TABLE 2.6.4.1: Binary Outcome Analysis: COMPASS 31 secretomotor achieving >=2.25 points improvement from baseline to week 37 - ITT (as randomized)
Population

Table page 2 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Race group								
white	112	5 (4.5%)	19	0 (0.0%)	1.947* (0.112, 33.852) p=0.6475	1.995* (0.106, 37.555) p=0.6446	6.7% (-38.6%, 52.0%) p=0.7733	0.9508
other	30	3 (10.0%)	4	0 (0.0%)	1.129* (0.068, 18.727) p=0.9325	1.145* (0.050, 26.105) p=0.9322	11.9% (-86.9%, 110.7%) p=0.8127	
Region group								
North-America	21	1 (4.8%)	5	0 (0.0%)	0.818* (0.038, 17.637) p=0.8981	0.805* (0.029, 22.625) p=0.8985	6.9% (-81.7%, 95.5%) p=0.8779	0.9702
Europe	54	3 (5.6%)	10	0 (0.0%)	1.400* (0.078, 25.231) p=0.8196	1.427* (0.069, 29.734) p=0.8184	7.7% (-54.8%, 70.2%) p=0.8092	
Rest of World	69	4 (5.8%)	9	0 (0.0%)	1.286* (0.075, 22.130) p=0.8626	1.305* (0.065, 26.217) p=0.8619	7.9% (-57.8%, 73.7%) p=0.8130	
Weight group								
< 65 kg	52	4 (7.7%)	4	0 (0.0%)	0.849* (0.053, 13.606) p=0.9080	0.835* (0.038, 18.119) p=0.9086	9.7% (-88.7%, 108.1%) p=0.8462	0.7686
>= 65 kg	89	4 (4.5%)	19	0 (0.0%)	2.000* (0.112, 35.674) p=0.6373	2.053* (0.106, 39.725) p=0.6343	6.7% (-38.7%, 52.1%) p=0.7728	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:23

TABLE 2.6.4.1: Binary Outcome Analysis: COMPASS 31 secretomotor achieving ≥ 2.25 points improvement from baseline to week 37 - ITT (as randomized)
Population

Table page 3 of 5.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
NIS at baseline group									
< 50	87	5 (5.7%)	17	0 (0.0%)	2.250* (0.130, 38.910) p=0.5771	2.333* (0.123, 44.166) p=0.5723	7.9% (-40.1%, 55.9%) p=0.7474	0.6995	
>=50	57	3 (5.3%)	7	0 (0.0%)	0.966* (0.055, 17.020) p=0.9809	0.963* (0.045, 20.543) p=0.9807	7.4% (-67.1%, 81.9%) p=0.8452		
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	5 (5.0%)	15	0 (0.0%)	1.743* (0.101, 30.024) p=0.7022	1.785* (0.094, 33.920) p=0.6996	5.0% (5.0%, 5.0%) p=.	0.9564	
no	44	3 (6.8%)	9	0 (0.0%)	1.556* (0.087, 27.791) p=0.7639	1.602* (0.076, 33.696) p=0.7616	6.8% (6.8%, 6.8%) p=.		
V30M Mutation group									
yes	85	3 (3.5%)	16	0 (0.0%)	1.384* (0.075, 25.583) p=0.8273	1.400* (0.069, 28.401) p=0.8268	5.8% (-43.6%, 55.2%) p=0.8192	0.8009	
no	59	5 (8.5%)	8	0 (0.0%)	1.650* (0.099, 27.379) p=0.7268	1.716* (0.087, 33.909) p=0.7229	10.5% (-59.3%, 80.3%) p=0.7685		

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:23

TABLE 2.6.4.1: Binary Outcome Analysis: COMPASS 31 secretomotor achieving >=2.25 points improvement from baseline to week 37 - ITT (as randomized)
Population

Table page 4 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Disease Stage group								
Stage 1	115	7 (6.1%)	18	0 (0.0%)	2.457* (0.146, 41.273) p=0.5323	2.558* (0.140, 46.708) p=0.5264	8.2% (-38.3%, 54.8%) p=0.7296	0.5581
Stage 2	29	1 (3.4%)	6	0 (0.0%)	0.700* (0.032, 15.431) p=0.8212	0.684* (0.025, 18.776) p=0.8223	5.7% (-75.0%, 86.4%) p=0.8903	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL								
yes	100	5 (5.0%)	15	0 (0.0%)	1.743* (0.101, 30.024) p=0.7022	1.785* (0.094, 33.920) p=0.6996	5.0% (5.0%, 5.0%) p=.	0.9564
no	44	3 (6.8%)	9	0 (0.0%)	1.556* (0.087, 27.791) p=0.7639	1.602* (0.076, 33.696) p=0.7616	6.8% (6.8%, 6.8%) p=.	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis								
yes	39	2 (5.1%)	7	0 (0.0%)	1.000* (0.053, 18.915) p=1.0000	1.000* (0.043, 23.010) p=1.0000	7.3% (-67.4%, 82.0%) p=0.8482	0.7343
no	105	6 (5.7%)	17	0 (0.0%)	2.208* (0.130, 37.509) p=0.5838	2.286* (0.123, 42.434) p=0.5790	7.9% (-40.1%, 55.8%) p=0.7480	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:23

TABLE 2.6.4.1: Binary Outcome Analysis: COMPASS 31 secretomotor achieving ≥ 2.25 points improvement from baseline to week 37 - ITT (as randomized)
Population

Table page 5 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Cardiomyopathy								
yes	49	2 (4.1%)	9	0 (0.0%)	1.000* (0.052, 19.288) p=1.0000	1.000* (0.044, 22.539) p=1.0000	6.3% (-59.6%, 72.1%) p=0.8515	0.6758
no	95	6 (6.3%)	15	0 (0.0%)	2.167* (0.128, 36.617) p=0.5920	2.251* (0.121, 42.018) p=0.5868	8.4% (-42.6%, 59.4%) p=0.7460	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:23

TABLE 2.6.4.2: Binary Outcome Analysis: COMPASS 31 secretomotor with >=2.25 points deterioration from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population
Table page 1 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI) p=0.3363	OR (95% CI) p=0.3409	RD (95% CI) p=0.7685	
Overall								
ITT (as randomized) Population	144	2 (1.4%)	24	1 (4.2%)	0.316 (0.030, 3.309) p=0.3363	0.303 (0.026, 3.531) p=0.3409	-2.9% (-22.4%, 16.5%) p=0.7685	--
Age group								
< 65 years	100	1 (1.0%)	16	1 (6.3%)	0.160 (0.011, 2.432) p=0.1868	0.152 (0.009, 2.553) p=0.1904	-5.2% (-17.3%, 6.8%) p=0.3920	0.7814
>= 65 years	44	1 (2.3%)	8	0 (0.0%)	0.600* (0.027, 13.582) p=0.7483	0.586* (0.022, 15.640) p=0.7499	2.3% (-63.2%, 67.8%) p=0.9458	
Sex group								
Male	100	1 (1.0%)	16	0 (0.0%)	0.505* (0.021, 11.891) p=0.6716	0.497* (0.019, 12.737) p=0.6730	3.3% (-46.1%, 52.6%) p=0.8971	0.4268
Female	44	1 (2.3%)	8	1 (12.5%)	0.182 (0.013, 2.619) p=0.2104	0.163 (0.009, 2.913) p=0.2174	-9.8% (-36.8%, 17.3%) p=0.4785	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:28

TABLE 2.6.4.2: Binary Outcome Analysis: COMPASS 31 secretomotor with ≥ 2.25 points deterioration from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population
Table page 2 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Race group								
white	112	1 (0.9%)	19	1 (5.3%)	0.170 (0.011, 2.598) p=0.2026	0.162 (0.010, 2.710) p=0.2055	-4.4% (-14.6%, 5.8%) p=0.4006	0.9470
other	30	1 (3.3%)	4	0 (0.0%)	0.484* (0.023, 10.300) p=0.6417	0.458* (0.016, 13.054) p=0.6474	3.3% (-94.9%, 101.5%) p=0.9470	
Region group								
North-America	21	0 (0.0%)	5	0 (0.0%)	0.273* (0.006, 12.370) p=0.5044	0.256* (0.005, 14.396) p=0.5073	-0.0% (-97.5%, 97.5%) p=1.0000	0.9260
Europe	54	0 (0.0%)	10	0 (0.0%)	0.200* (0.004, 9.551) p=0.4145	0.193* (0.004, 10.261) p=0.4168	-0.0% (-67.5%, 67.5%) p=1.0000	
Rest of World	69	2 (2.9%)	9	1 (11.1%)	0.261 (0.026, 2.596) p=0.2517	0.239 (0.019, 2.938) p=0.2634	-7.8% (-32.3%, 16.6%) p=0.5290	
Weight group								
< 65 kg	52	1 (1.9%)	4	0 (0.0%)	0.283* (0.013, 6.075) p=0.4198	0.262* (0.009, 7.416) p=0.4324	4.2% (-94.1%, 102.5%) p=0.9333	0.8194
$\geq$ 65 kg	89	1 (1.1%)	19	1 (5.3%)	0.213 (0.014, 3.264) p=0.2671	0.205 (0.012, 3.424) p=0.2697	-4.0% (-19.2%, 11.1%) p=0.6019	

Notes:
Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.
[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.
[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.
All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.
Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.
N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:28

TABLE 2.6.4.2: Binary Outcome Analysis: COMPASS 31 secretomotor with >=2.25 points deterioration from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population
Table page 3 of 5.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
NIS at baseline group									
< 50	87	0 (0.0%)	17	1 (5.9%)	0.068* (0.003, 1.607) p=0.0958	0.063* (0.002, 1.611) p=0.0945	-5.9% (-5.9%, -5.9%) p=.	0.6428	
>=50	57	2 (3.5%)	7	0 (0.0%)	0.690* (0.036, 13.111) p=0.8047	0.676* (0.030, 15.465) p=0.8061	3.5% (3.5%, 3.5%) p=.		
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	2 (2.0%)	15	1 (6.7%)	0.300 (0.029, 3.109) p=0.3129	0.286 (0.024, 3.361) p=0.3192	-4.5% (-21.6%, 12.6%) p=0.6075	0.9329	
no	44	0 (0.0%)	9	0 (0.0%)	0.222* (0.005, 10.543) p=0.4450	0.213* (0.004, 11.448) p=0.4472	-0.0% (-71.7%, 71.7%) p=1.0000		
V30M Mutation group									
yes	85	1 (1.2%)	16	1 (6.3%)	0.188 (0.012, 2.857) p=0.2288	0.179 (0.011, 3.013) p=0.2321	-5.1% (-17.2%, 7.0%) p=0.4104	0.8488	
no	59	1 (1.7%)	8	0 (0.0%)	0.450* (0.020, 10.221) p=0.6163	0.436* (0.016, 11.590) p=0.6196	1.7% (-10.4%, 13.8%) p=0.7833		

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:28

TABLE 2.6.4.2: Binary Outcome Analysis: COMPASS 31 secretomotor with ≥ 2.25 points deterioration from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population
Table page 4 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Disease Stage group								
Stage 1	115	2 (1.7%)	18	1 (5.6%)	0.313 (0.030, 3.277) p=0.3324	0.301 (0.026, 3.501) p=0.3374	-3.7% (-18.9%, 11.5%) p=0.6353	0.8809
Stage 2	29	0 (0.0%)	6	0 (0.0%)	0.233* (0.005, 10.776) p=0.4567	0.220* (0.004, 12.162) p=0.4598	-0.0% (-87.9%, 87.9%) p=1.0000	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL								
yes	100	2 (2.0%)	15	1 (6.7%)	0.300 (0.029, 3.109) p=0.3129	0.286 (0.024, 3.361) p=0.3192	-4.5% (-21.6%, 12.6%) p=0.6075	0.9329
no	44	0 (0.0%)	9	0 (0.0%)	0.222* (0.005, 10.543) p=0.4450	0.213* (0.004, 11.448) p=0.4472	-0.0% (-71.7%, 71.7%) p=1.0000	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis								
yes	39	0 (0.0%)	7	0 (0.0%)	0.200* (0.004, 9.359) p=0.4121	0.190* (0.003, 10.335) p=0.4151	0.0% (-80.5%, 80.5%) p=1.0000	0.9234
no	105	2 (1.9%)	17	1 (5.9%)	0.324 (0.031, 3.379) p=0.3460	0.311 (0.027, 3.628) p=0.3512	-3.8% (-19.7%, 12.0%) p=0.6351	

Notes:
Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.
[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.
[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.
All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.
Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.
N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:28

TABLE 2.6.4.2: Binary Outcome Analysis: COMPASS 31 secretomotor with >=2.25 points deterioration from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population
Table page 5 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Cardiomyopathy								
yes	49	1 (2.0%)	9	0 (0.0%)	0.600* (0.026, 13.694) p=0.7489	0.588* (0.022, 15.543) p=0.7504	2.0% (2.0%, 2.0%) p=.	0.7276
no	95	1 (1.1%)	15	1 (6.7%)	0.158 (0.010, 2.392) p=0.1831	0.149 (0.009, 2.519) p=0.1869	-5.6% (-5.6%, -5.6%) p=.	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:28

TABLE 2.6.4.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 secretomotor - ITT (as randomized) Population

Table page 1 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Overall					
Baseline value					
n	143	24			
Mean (SD)	1.8 (1.7)	1.8 (1.7)			
Actual value at week 37					
n	141	21			
Mean (SD)	1.4 (1.5)	2.0 (1.7)			
Change from baseline at week 37					
n	140	21			
Mean (SD)	-0.29 (1.41)	0.19 (1.17)			
LS mean change (SE):	-0.22 (0.12)	0.28 (0.26)	-0.50 (-1.03 ; 0.04)	-0.36 (-0.82, 0.11)	-
p-value			0.0678		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:31

TABLE 2.6.4.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 secretomotor - ITT (as randomized) Population

Table page 2 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Age group					
< 65 years					
Baseline value					
n	99	16			
Mean (SD)	1.8 (1.7)	1.7 (1.6)			
Actual value at week 37					
n	98	14			
Mean (SD)	1.4 (1.5)	2.0 (1.8)			
Change from baseline at week 37					
n	97	14			
Mean (SD)	-0.30 (1.49)	0.50 (1.29)			
LS mean change (SE):	-0.30 (0.14)	0.50 (0.37)	-0.80 (-1.58 ; -0.02)	-0.57 (-1.15, -0.00)	0.1597
p-value			0.0448		
>= 65 years					
Baseline value					
n	44	8			
Mean (SD)	1.6 (1.8)	2.0 (1.9)			
Actual value at week 37					
n	43	7			
Mean (SD)	1.3 (1.5)	1.9 (1.5)			
Change from baseline at week 37					
n	43	7			
Mean (SD)	-0.26 (1.24)	-0.43 (0.53)			
LS mean change (SE):	-0.26 (0.21)	-0.43 (0.52)	0.17 (-0.94 ; 1.29)	0.12 (-0.70, 0.94)	-
p-value			0.7594		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:31

TABLE 2.6.4.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 secretomotor - ITT (as randomized) Population

Table page 3 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTENSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Sex group					
Male					
Baseline value					
n	100	16			
Mean (SD)	1.5 (1.7)	2.1 (1.9)			
Actual value at week 37					
n	98	13			
Mean (SD)	1.4 (1.4)	2.1 (1.6)			
Change from baseline at week 37					
n	98	13			
Mean (SD)	-0.05 (1.31)	-0.08 (1.04)			
LS mean change (SE):	-0.05 (0.14)	-0.08 (0.37)	0.03 (-0.76 ; 0.81)	0.02 (-0.57, 0.60)	0.0243
p-value			0.9480		
Female					
Baseline value					
n	43	8			
Mean (SD)	2.4 (1.7)	1.1 (1.1)			
Actual value at week 37					
n	43	8			
Mean (SD)	1.4 (1.5)	1.8 (1.9)			
Change from baseline at week 37					
n	42	8			
Mean (SD)	-0.83 (1.50)	0.63 (1.30)			
LS mean change (SE):	-0.83 (0.21)	0.63 (0.47)	-1.46 (-2.48 ; -0.43)	-1.07 (-1.88, -0.26)	-
p-value			0.0055		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:31

TABLE 2.6.4.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 secretomotor - ITT (as randomized) Population

Table page 4 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Race group					
white					
Baseline value					
n	111	19			
Mean (SD)	1.7 (1.7)	1.8 (1.8)			
Actual value at week 37					
n	109	17			
Mean (SD)	1.3 (1.4)	1.8 (1.8)			
Change from baseline at week 37					
n	108	17			
Mean (SD)	-0.23 (1.35)	0.12 (1.17)			
LS mean change (SE):	-0.23 (0.13)	0.12 (0.34)	-0.35 (-1.07 ; 0.37)	-0.25 (-0.77, 0.27)	0.4562
p-value			0.3388		
other					
Baseline value					
n	30	4			
Mean (SD)	2.1 (1.7)	2.0 (1.4)			
Actual value at week 37					
n	30	4			
Mean (SD)	1.6 (1.7)	2.5 (0.6)			
Change from baseline at week 37					
n	30	4			
Mean (SD)	-0.47 (1.66)	0.50 (1.29)			
LS mean change (SE):	-0.47 (0.25)	0.50 (0.70)	-0.97 (-2.43 ; 0.50)	-0.68 (-1.78, 0.42)	-
p-value			0.1948		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:31

TABLE 2.6.4.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 secretomotor - ITT (as randomized) Population

Table page 5 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Region group					
North-America					
Baseline value					
n	21	5			
Mean (SD)	1.7 (1.8)	2.2 (1.1)			
Actual value at week 37					
n	21	5			
Mean (SD)	1.5 (1.6)	2.2 (0.8)			
Change from baseline at week 37					
n	21	5			
Mean (SD)	-0.14 (1.39)	0.00 (0.71)			
LS mean change (SE):	-0.14 (0.30)	-0.00 (0.62)	-0.14 (-1.50 ; 1.21)	-0.10 (-1.13, 0.93)	0.1746
p-value			0.8355		
Europe					
Baseline value					
n	54	10			
Mean (SD)	1.6 (1.7)	1.7 (1.9)			
Actual value at week 37					
n	52	7			
Mean (SD)	1.4 (1.4)	1.3 (2.0)			
Change from baseline at week 37					
n	52	7			
Mean (SD)	-0.10 (1.27)	-0.29 (0.95)			
LS mean change (SE):	-0.10 (0.19)	-0.29 (0.52)	0.19 (-0.91 ; 1.29)	0.14 (-0.67, 0.94)	-
p-value			0.7334		
Rest of World					
Baseline value					
n	68	9			
Mean (SD)	1.9 (1.8)	1.7 (1.9)			
Actual value at week 37					
n	68	9			
Mean (SD)	1.4 (1.5)	2.3 (1.8)			
Change from baseline at week 37					
n	67	9			
Mean (SD)	-0.48 (1.51)	0.67 (1.41)			
LS mean change (SE):	-0.48 (0.17)	0.67 (0.46)	-1.14 (-2.11 ; -0.18)	-0.82 (-1.54, -0.10)	-
p-value			0.0208		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:31

TABLE 2.6.4.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 secretomotor - ITT (as randomized) Population

Table page 6 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Weight group					
< 65 kg					
Baseline value					
n	51	4			
Mean (SD)	2.3 (1.8)	2.0 (1.8)			
Actual value at week 37					
n	51	3			
Mean (SD)	1.6 (1.4)	2.0 (2.6)			
Change from baseline at week 37					
n	50	3			
Mean (SD)	-0.58 (1.57)	0.33 (1.15)			
LS mean change (SE):	-0.58 (0.20)	0.33 (0.80)	-0.91 (-2.55 ; 0.72)	-0.65 (-1.85, 0.55)	0.5018
p-value			0.2718		
>= 65 kg					
Baseline value					
n	89	19			
Mean (SD)	1.5 (1.7)	1.8 (1.7)			
Actual value at week 37					
n	87	17			
Mean (SD)	1.3 (1.5)	2.1 (1.6)			
Change from baseline at week 37					
n	87	17			
Mean (SD)	-0.13 (1.32)	0.18 (1.24)			
LS mean change (SE):	-0.13 (0.15)	0.18 (0.34)	-0.30 (-1.03 ; 0.43)	-0.22 (-0.74, 0.31)	-
p-value			0.4135		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:31

TABLE 2.6.4.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 secretomotor - ITT (as randomized) Population

Table page 7 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by NIS at baseline group					
< 50					
Baseline value					
n	87	17			
Mean (SD)	1.8 (1.8)	1.5 (1.5)			
Actual value at week 37					
n	86	14			
Mean (SD)	1.3 (1.4)	1.9 (1.9)			
Change from baseline at week 37					
n	86	14			
Mean (SD)	-0.37 (1.29)	0.43 (1.09)			
LS mean change (SE):	-0.37 (0.15)	0.43 (0.37)	-0.80 (-1.59 ; -0.01)	-0.57 (-1.15, 0.00)	0.1716
p-value			0.0461		
>=50					
Baseline value					
n	56	7			
Mean (SD)	1.8 (1.7)	2.4 (2.1)			
Actual value at week 37					
n	55	7			
Mean (SD)	1.5 (1.5)	2.1 (1.3)			
Change from baseline at week 37					
n	54	7			
Mean (SD)	-0.15 (1.58)	-0.29 (1.25)			
LS mean change (SE):	-0.15 (0.19)	-0.29 (0.52)	0.14 (-0.96 ; 1.23)	0.10 (-0.71, 0.90)	-
p-value			0.8046		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:31

TABLE 2.6.4.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 secretomotor - ITT (as randomized) Population

Table page 8 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Previous treatment with Tetramer Stabilizer group					
yes					
Baseline value					
n	99	15			
Mean (SD)	1.6 (1.6)	2.0 (1.7)			
Actual value at week 37					
n	99	12			
Mean (SD)	1.4 (1.5)	2.3 (1.9)			
Change from baseline at week 37					
n	98	12			
Mean (SD)	-0.26 (1.40)	0.25 (1.29)			
LS mean change (SE):	-0.26 (0.14)	0.25 (0.40)	-0.51 (-1.34 ; 0.33)	-0.36 (-0.97, 0.25)	0.9558
p-value			0.2366		
no					
Baseline value					
n	44	9			
Mean (SD)	2.0 (1.9)	1.4 (1.7)			
Actual value at week 37					
n	42	9			
Mean (SD)	1.5 (1.5)	1.6 (1.3)			
Change from baseline at week 37					
n	42	9			
Mean (SD)	-0.36 (1.45)	0.11 (1.05)			
LS mean change (SE):	-0.36 (0.21)	0.11 (0.46)	-0.47 (-1.48 ; 0.54)	-0.33 (-1.07, 0.41)	-
p-value			0.3605		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:31

TABLE 2.6.4.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 secretomotor - ITT (as randomized) Population

Table page 9 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by V30M Mutation group					
yes					
Baseline value					
n	84	16			
Mean (SD)	1.6 (1.7)	1.8 (1.8)			
Actual value at week 37					
n	83	13			
Mean (SD)	1.3 (1.4)	1.9 (2.0)			
Change from baseline at week 37					
n	82	13			
Mean (SD)	-0.21 (1.27)	0.23 (1.24)			
LS mean change (SE):	-0.21 (0.15)	0.23 (0.39)	-0.44 (-1.26 ; 0.38)	-0.31 (-0.91, 0.28)	0.9007
p-value			0.2921		
no					
Baseline value					
n	59	8			
Mean (SD)	2.0 (1.8)	1.9 (1.6)			
Actual value at week 37					
n	58	8			
Mean (SD)	1.5 (1.5)	2.0 (1.1)			
Change from baseline at week 37					
n	58	8			
Mean (SD)	-0.40 (1.59)	0.13 (1.13)			
LS mean change (SE):	-0.40 (0.18)	0.13 (0.49)	-0.52 (-1.56 ; 0.51)	-0.37 (-1.13, 0.39)	-
p-value			0.3207		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:31

TABLE 2.6.4.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 secretomotor - ITT (as randomized) Population

Table page 10 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Disease Stage group					
Stage 1					
Baseline value					
n	114	18			
Mean (SD)	1.7 (1.8)	1.7 (1.6)			
Actual value at week 37					
n	113	16			
Mean (SD)	1.3 (1.5)	1.9 (1.8)			
Change from baseline at week 37					
n	112	16			
Mean (SD)	-0.33 (1.40)	0.38 (1.26)			
LS mean change (SE):	-0.33 (0.13)	0.38 (0.35)	-0.71 (-1.44 ; 0.02)	-0.51 (-1.04, 0.03)	0.1948
p-value			0.0582		
Stage 2					
Baseline value					
n	29	6			
Mean (SD)	2.0 (1.6)	2.0 (2.0)			
Actual value at week 37					
n	28	5			
Mean (SD)	1.8 (1.4)	2.0 (1.6)			
Change from baseline at week 37					
n	28	5			
Mean (SD)	-0.11 (1.47)	-0.40 (0.55)			
LS mean change (SE):	-0.11 (0.26)	-0.40 (0.62)	0.29 (-1.03 ; 1.62)	0.21 (-0.79, 1.20)	-
p-value			0.6634		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:32

TABLE 2.6.4.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 secretomotor - ITT (as randomized) Population

Table page 11 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL					
yes					
Baseline value					
n	99	15			
Mean (SD)	1.6 (1.6)	2.0 (1.7)			
Actual value at week 37					
n	99	12			
Mean (SD)	1.4 (1.5)	2.3 (1.9)			
Change from baseline at week 37					
n	98	12			
Mean (SD)	-0.26 (1.40)	0.25 (1.29)			
LS mean change (SE):	-0.26 (0.14)	0.25 (0.40)	-0.51 (-1.34 ; 0.33)	-0.36 (-0.97, 0.25)	0.9558
p-value			0.2366		
no					
Baseline value					
n	44	9			
Mean (SD)	2.0 (1.9)	1.4 (1.7)			
Actual value at week 37					
n	42	9			
Mean (SD)	1.5 (1.5)	1.6 (1.3)			
Change from baseline at week 37					
n	42	9			
Mean (SD)	-0.36 (1.45)	0.11 (1.05)			
LS mean change (SE):	-0.36 (0.21)	0.11 (0.46)	-0.47 (-1.48 ; 0.54)	-0.33 (-1.07, 0.41)	-
p-value			0.3605		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:32

TABLE 2.6.4.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 secretomotor - ITT (as randomized) Population

Table page 12 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTENSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis					
yes					
Baseline value					
n	39	7			
Mean (SD)	1.9 (1.8)	2.0 (1.8)			
Actual value at week 37					
n	38	7			
Mean (SD)	1.4 (1.3)	1.9 (1.6)			
Change from baseline at week 37					
n	38	7			
Mean (SD)	-0.37 (1.46)	-0.14 (0.69)			
LS mean change (SE):	-0.37 (0.23)	-0.14 (0.52)	-0.23 (-1.35 ; 0.90)	-0.16 (-0.99, 0.67)	0.5786
p-value			0.6932		
no					
Baseline value					
n	104	17			
Mean (SD)	1.7 (1.7)	1.7 (1.7)			
Actual value at week 37					
n	103	14			
Mean (SD)	1.4 (1.5)	2.0 (1.8)			
Change from baseline at week 37					
n	102	14			
Mean (SD)	-0.25 (1.40)	0.36 (1.34)			
LS mean change (SE):	-0.25 (0.14)	0.36 (0.37)	-0.61 (-1.39 ; 0.17)	-0.44 (-1.01, 0.13)	-
p-value			0.1237		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:32

TABLE 2.6.4.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 secretomotor - ITT (as randomized) Population

Table page 13 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Cardiomyopathy					
yes					
Baseline value					
n	49	9			
Mean (SD)	1.8 (1.8)	1.9 (1.8)			
Actual value at week 37					
n	48	8			
Mean (SD)	1.5 (1.4)	1.6 (1.6)			
Change from baseline at week 37					
n	48	8			
Mean (SD)	-0.27 (1.48)	-0.13 (0.64)			
LS mean change (SE):	-0.27 (0.20)	-0.12 (0.49)	-0.15 (-1.19 ; 0.90)	-0.10 (-0.87, 0.66)	0.4288
p-value			0.7836		
no					
Baseline value					
n	94	15			
Mean (SD)	1.7 (1.7)	1.7 (1.7)			
Actual value at week 37					
n	93	13			
Mean (SD)	1.4 (1.5)	2.2 (1.8)			
Change from baseline at week 37					
n	92	13			
Mean (SD)	-0.29 (1.38)	0.38 (1.39)			
LS mean change (SE):	-0.29 (0.14)	0.38 (0.38)	-0.68 (-1.49 ; 0.13)	-0.48 (-1.08, 0.11)	-
p-value			0.1012		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:32

TABLE 2.6.5.1: Binary Outcome Analysis: COMPASS 31 gastrointestinal achieving ≥ 3.75 points improvement from baseline to week 37 - ITT (as randomized)
Population

Table page 1 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Overall								
ITT (as randomized) Population	144	23 (16.0%)	24	3 (12.5%)	1.278* (0.416, 3.927) p=0.6688	1.251 (0.335, 4.675) p=0.7389	0.3% (-19.4%, 20.0%) p=0.9780	--
Age group								
< 65 years	100	19 (19.0%)	16	2 (12.5%)	1.520 (0.391, 5.911) p=0.5457	1.642 (0.344, 7.842) p=0.5342	6.5% (-11.4%, 24.4%) p=0.4775	0.4974
$\geq$ 65 years	44	4 (9.1%)	8	1 (12.5%)	0.727 (0.093, 5.693) p=0.7616	0.700 (0.068, 7.222) p=0.7645	-3.4% (-27.8%, 21.0%) p=0.7846	
Sex group								
Male	100	13 (13.0%)	16	2 (12.5%)	1.040 (0.259, 4.184) p=0.9560	1.046 (0.213, 5.140) p=0.9559	0.5% (-17.0%, 18.0%) p=0.9553	0.5537
Female	44	10 (22.7%)	8	1 (12.5%)	1.818 (0.269, 12.311) p=0.5401	2.059 (0.226, 18.782) p=0.5220	10.2% (-15.8%, 36.3%) p=0.4416	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:36

TABLE 2.6.5.1: Binary Outcome Analysis: COMPASS 31 gastrointestinal achieving ≥ 3.75 points improvement from baseline to week 37 - ITT (as randomized)
Population

Table page 2 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Race group								
white	112	17 (15.2%)	19	3 (15.8%)	0.961 (0.311, 2.967) p=0.9453	0.954 (0.251, 3.633) p=0.9454	-0.6% (-0.6%, -0.6%) p=.	0.5524
other	30	6 (20.0%)	4	0 (0.0%)	2.097* (0.139, 31.732) p=0.5933	2.388* (0.113, 50.269) p=0.5756	20.0% (20.0%, 20.0%) p=.	
Region group								
North-America	21	4 (19.0%)	5	0 (0.0%)	2.455* (0.152, 39.517) p=0.5265	2.829* (0.131, 61.227) p=0.5075	19.0% (19.0%, 19.0%) p=.	0.7588
Europe	54	6 (11.1%)	10	1 (10.0%)	1.111 (0.149, 8.264) p=0.9180	1.125 (0.121, 10.499) p=0.9177	1.1% (1.1%, 1.1%) p=.	
Rest of World	69	13 (18.8%)	9	2 (22.2%)	0.848 (0.227, 3.163) p=0.8059	0.813 (0.151, 4.374) p=0.8090	-3.4% (-3.4%, -3.4%) p=.	
Weight group								
< 65 kg	52	7 (13.5%)	4	1 (25.0%)	0.538 (0.086, 3.363) p=0.5078	0.467 (0.042, 5.140) p=0.5335	-11.5% (-55.0%, 31.9%) p=0.6026	0.3490
≥ 65 kg	89	16 (18.0%)	19	2 (10.5%)	1.708 (0.428, 6.816) p=0.4485	1.863 (0.391, 8.882) p=0.4349	7.5% (-8.5%, 23.4%) p=0.3595	

Notes:
Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.
[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.
[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.
All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.
Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.
N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:36

TABLE 2.6.5.1: Binary Outcome Analysis: COMPASS 31 gastrointestinal achieving ≥ 3.75 points improvement from baseline to week 37 - ITT (as randomized)
Population

Table page 3 of 5.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
NIS at baseline group									
< 50	87	16 (18.4%)	17	1 (5.9%)	3.126 (0.444, 22.025) p=0.2525	3.606 (0.445, 29.205) p=0.2295	12.5% (-1.3%, 26.3%) p=0.0764	0.0832	
>=50	57	7 (12.3%)	7	2 (28.6%)	0.430 (0.110, 1.677) p=0.2241	0.350 (0.057, 2.161) p=0.2584	-16.3% (-50.8%, 18.2%) p=0.3552		
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	18 (18.0%)	15	1 (6.7%)	2.700 (0.388, 18.773) p=0.3154	3.073 (0.379, 24.894) p=0.2928	11.3% (-3.4%, 26.0%) p=0.1307	0.1500	
no	44	5 (11.4%)	9	2 (22.2%)	0.511 (0.117, 2.235) p=0.3727	0.449 (0.072, 2.788) p=0.3898	-10.9% (-39.6%, 17.9%) p=0.4589		
V30M Mutation group									
yes	85	17 (20.0%)	16	3 (18.8%)	1.067 (0.353, 3.221) p=0.9089	1.083 (0.277, 4.235) p=0.9084	1.2% (-21.0%, 23.4%) p=0.9162	0.7940	
no	59	6 (10.2%)	8	0 (0.0%)	1.950* (0.120, 31.742) p=0.6389	2.065* (0.106, 40.102) p=0.6317	12.1% (-57.8%, 82.0%) p=0.7342		

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:36

TABLE 2.6.5.1: Binary Outcome Analysis: COMPASS 31 gastrointestinal achieving ≥ 3.75 points improvement from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population

Table page 4 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Disease Stage group								
Stage 1	115	20 (17.4%)	18	1 (5.6%)	3.130 (0.447, 21.914) p=0.2504	3.579 (0.450, 28.466) p=0.2281	11.8% (-0.8%, 24.5%) p=0.0666	0.0559
Stage 2	29	3 (10.3%)	6	2 (33.3%)	0.310 (0.065, 1.474) p=0.1411	0.231 (0.029, 1.840) p=0.1662	-23.0% (-62.3%, 16.3%) p=0.2518	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL								
yes	100	18 (18.0%)	15	1 (6.7%)	2.700 (0.388, 18.773) p=0.3154	3.073 (0.379, 24.894) p=0.2928	11.3% (-3.4%, 26.0%) p=0.1307	0.1500
no	44	5 (11.4%)	9	2 (22.2%)	0.511 (0.117, 2.235) p=0.3727	0.449 (0.072, 2.788) p=0.3898	-10.9% (-39.6%, 17.9%) p=0.4589	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis								
yes	39	5 (12.8%)	7	0 (0.0%)	2.200* (0.135, 35.954) p=0.5802	2.391* (0.119, 48.070) p=0.5691	12.8% (12.8%, 12.8%) p=.	0.5957
no	105	18 (17.1%)	17	3 (17.6%)	0.971 (0.320, 2.947) p=0.9592	0.966 (0.251, 3.711) p=0.9593	-0.5% (-0.5%, -0.5%) p=.	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:36

TABLE 2.6.5.1: Binary Outcome Analysis: COMPASS 31 gastrointestinal achieving ≥ 3.75 points improvement from baseline to week 37 - ITT (as randomized)
Population

Table page 5 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Cardiomyopathy								
yes	49	6 (12.2%)	9	1 (11.1%)	1.102 (0.150, 8.095) p=0.9239	1.116 (0.118, 10.564) p=0.9236	1.1% (-21.4%, 23.6%) p=0.9213	0.8077
no	95	17 (17.9%)	15	2 (13.3%)	1.342 (0.344, 5.230) p=0.6716	1.417 (0.292, 6.867) p=0.6654	4.6% (-14.3%, 23.4%) p=0.6353	

Notes:
Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.
[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.
[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.
All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.
Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.
N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:37

TABLE 2.6.5.2: Binary Outcome Analysis: COMPASS 31 gastrointestinal with ≥ 3.75 points deterioration from baseline to week 37 - ITT (as randomized)
Population

Table page 1 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Overall								
ITT (as randomized) Population	144	13 (9.0%)	24	3 (12.5%)	0.653 (0.211, 2.022) p=0.4603	0.639 (0.158, 2.577) p=0.5289	-2.4% (-24.9%, 20.0%) p=0.8312	--
Age group								
< 65 years	100	9 (9.0%)	16	1 (6.3%)	1.440 (0.195, 10.613) p=0.7205	1.484 (0.175, 12.571) p=0.7175	2.8% (-10.4%, 15.9%) p=0.6812	0.2376
≥ 65 years	44	4 (9.1%)	8	2 (25.0%)	0.364 (0.079, 1.664) p=0.1924	0.300 (0.045, 2.010) p=0.2147	-15.9% (-47.1%, 15.3%) p=0.3174	
Sex group								
Male	100	10 (10.0%)	16	2 (12.5%)	0.800 (0.193, 3.321) p=0.7587	0.778 (0.154, 3.927) p=0.7610	-2.5% (-19.7%, 14.7%) p=0.7762	0.8365
Female	44	3 (6.8%)	8	1 (12.5%)	0.545 (0.065, 4.609) p=0.5778	0.512 (0.046, 5.651) p=0.5849	-5.7% (-29.8%, 18.4%) p=0.6440	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:41

TABLE 2.6.5.2: Binary Outcome Analysis: COMPASS 31 gastrointestinal with ≥ 3.75 points deterioration from baseline to week 37 - ITT (as randomized)
Population

Table page 2 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Race group								
white	112	10 (8.9%)	19	3 (15.8%)	0.565 (0.171, 1.868) p=0.3498	0.523 (0.130, 2.107) p=0.3618	-6.5% (-25.4%, 12.3%) p=0.4966	0.6623
other	30	3 (10.0%)	4	0 (0.0%)	1.129* (0.068, 18.727) p=0.9325	1.145* (0.050, 26.105) p=0.9322	11.9% (-86.9%, 110.7%) p=0.8127	
Region group								
North-America	21	1 (4.8%)	5	0 (0.0%)	0.818* (0.038, 17.637) p=0.8981	0.805* (0.029, 22.625) p=0.8985	4.8% (4.8%, 4.8%) p=.	0.9695
Europe	54	8 (14.8%)	10	2 (20.0%)	0.741 (0.184, 2.988) p=0.6733	0.696 (0.124, 3.892) p=0.6795	-5.2% (-5.2%, -5.2%) p=.	
Rest of World	69	4 (5.8%)	9	1 (11.1%)	0.522 (0.065, 4.169) p=0.5395	0.492 (0.049, 4.965) p=0.5478	-5.3% (-5.3%, -5.3%) p=.	
Weight group								
< 65 kg	52	3 (5.8%)	4	0 (0.0%)	0.660* (0.039, 11.054) p=0.7729	0.636* (0.028, 14.359) p=0.7762	5.8% (5.8%, 5.8%) p=.	0.9345
≥ 65 kg	89	10 (11.2%)	19	3 (15.8%)	0.712 (0.216, 2.342) p=0.5757	0.675 (0.167, 2.731) p=0.5817	-4.6% (-4.6%, -4.6%) p=.	

Notes:
Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.
[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.
[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.
All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.
Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.
N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:41

TABLE 2.6.5.2: Binary Outcome Analysis: COMPASS 31 gastrointestinal with ≥ 3.75 points deterioration from baseline to week 37 - ITT (as randomized)
Population

Table page 3 of 5.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
NIS at baseline group									
< 50	87	10 (11.5%)	17	2 (11.8%)	0.977 (0.235, 4.068) p=0.9745	0.974 (0.194, 4.901) p=0.9745	-0.3% (-17.0%, 16.4%) p=0.9747	0.5718	
>=50	57	3 (5.3%)	7	1 (14.3%)	0.368 (0.044, 3.078) p=0.3565	0.333 (0.030, 3.731) p=0.3726	-9.0% (-35.6%, 17.5%) p=0.5056		
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	11 (11.0%)	15	2 (13.3%)	0.825 (0.202, 3.364) p=0.7885	0.803 (0.160, 4.040) p=0.7905	-2.3% (-20.6%, 15.9%) p=0.8023	0.7807	
no	44	2 (4.5%)	9	1 (11.1%)	0.409 (0.041, 4.043) p=0.4444	0.381 (0.031, 4.719) p=0.4523	-6.6% (-28.0%, 14.9%) p=0.5483		
V30M Mutation group									
yes	85	7 (8.2%)	16	3 (18.8%)	0.439 (0.127, 1.522) p=0.1944	0.389 (0.089, 1.699) p=0.2093	-10.5% (-30.5%, 9.5%) p=0.3028	0.2795	
no	59	6 (10.2%)	8	0 (0.0%)	1.950* (0.120, 31.742) p=0.6389	2.065* (0.106, 40.102) p=0.6317	10.2% (-9.8%, 30.2%) p=0.3189		

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:41

TABLE 2.6.5.2: Binary Outcome Analysis: COMPASS 31 gastrointestinal with ≥ 3.75 points deterioration from baseline to week 37 - ITT (as randomized)
Population

Table page 4 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Disease Stage group								
Stage 1	115	12 (10.4%)	18	2 (11.1%)	0.939 (0.229, 3.855) p=0.9305	0.932 (0.191, 4.556) p=0.9307	-0.7% (-16.2%, 14.9%) p=0.9321	0.4407
Stage 2	29	1 (3.4%)	6	1 (16.7%)	0.207 (0.015, 2.867) p=0.2401	0.179 (0.010, 3.346) p=0.2493	-13.2% (-43.8%, 17.3%) p=0.3964	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL								
yes	100	11 (11.0%)	15	2 (13.3%)	0.825 (0.202, 3.364) p=0.7885	0.803 (0.160, 4.040) p=0.7905	-2.3% (-20.6%, 15.9%) p=0.8023	0.7807
no	44	2 (4.5%)	9	1 (11.1%)	0.409 (0.041, 4.043) p=0.4444	0.381 (0.031, 4.719) p=0.4523	-6.6% (-28.0%, 14.9%) p=0.5483	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis								
yes	39	6 (15.4%)	7	2 (28.6%)	0.538 (0.135, 2.148) p=0.3805	0.455 (0.071, 2.909) p=0.4051	-13.2% (-48.5%, 22.1%) p=0.4644	0.4295
no	105	7 (6.7%)	17	1 (5.9%)	1.133 (0.149, 8.644) p=0.9039	1.143 (0.132, 9.919) p=0.9036	0.8% (-11.4%, 12.9%) p=0.8994	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:41

TABLE 2.6.5.2: Binary Outcome Analysis: COMPASS 31 gastrointestinal with ≥ 3.75 points deterioration from baseline to week 37 - ITT (as randomized)
Population

Table page 5 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Cardiomyopathy								
yes	49	7 (14.3%)	9	2 (22.2%)	0.643 (0.158, 2.611) p=0.5367	0.583 (0.100, 3.402) p=0.5491	-7.9% (-36.8%, 20.9%) p=0.5901	0.6209
no	95	6 (6.3%)	15	1 (6.7%)	0.947 (0.122, 7.328) p=0.9587	0.944 (0.106, 8.439) p=0.9587	-0.4% (-13.9%, 13.2%) p=0.9595	

Notes:
Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.
[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.
[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.
All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.
Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.
N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:41

TABLE 2.6.5.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 gastrointestinal - ITT (as randomized) Population

Table page 1 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Overall					
Baseline value					
n	143	24			
Mean (SD)	8.9 (5.3)	8.6 (4.7)			
Actual value at week 37					
n	141	21			
Mean (SD)	7.8 (5.0)	9.0 (4.6)			
Change from baseline at week 37					
n	140	21			
Mean (SD)	-0.91 (3.56)	0.10 (3.67)			
LS mean change (SE):	-0.89 (0.34)	0.16 (0.74)	-1.05 (-2.57 ; 0.47)	-0.27 (-0.73, 0.20)	-
p-value			0.1754		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:43

TABLE 2.6.5.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 gastrointestinal - ITT (as randomized) Population

Table page 2 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Age group					
< 65 years					
Baseline value					
n	99	16			
Mean (SD)	9.6 (5.3)	9.2 (4.2)			
Actual value at week 37					
n	98	14			
Mean (SD)	8.2 (5.0)	8.3 (5.0)			
Change from baseline at week 37					
n	97	14			
Mean (SD)	-1.20 (3.56)	-0.79 (2.91)			
LS mean change (SE):	-1.20 (0.36)	-0.79 (0.95)	-0.41 (-2.41 ; 1.59)	-0.11 (-0.68, 0.45)	0.3296
p-value			0.6863		
>= 65 years					
Baseline value					
n	44	8			
Mean (SD)	7.3 (5.0)	7.5 (5.7)			
Actual value at week 37					
n	43	7			
Mean (SD)	6.7 (5.0)	10.4 (3.8)			
Change from baseline at week 37					
n	43	7			
Mean (SD)	-0.28 (3.52)	1.86 (4.60)			
LS mean change (SE):	-0.28 (0.54)	1.86 (1.34)	-2.14 (-4.99 ; 0.72)	-0.59 (-1.42, 0.24)	-
p-value			0.1413		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:43

TABLE 2.6.5.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 gastrointestinal - ITT (as randomized) Population

Table page 3 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Sex group					
Male					
Baseline value					
n	100	16			
Mean (SD)	8.6 (5.4)	8.6 (5.0)			
Actual value at week 37					
n	98	13			
Mean (SD)	7.9 (5.2)	9.1 (5.0)			
Change from baseline at week 37					
n	98	13			
Mean (SD)	-0.47 (3.46)	0.00 (3.81)			
LS mean change (SE):	-0.47 (0.36)	-0.00 (0.98)	-0.47 (-2.53 ; 1.59)	-0.13 (-0.72, 0.45)	0.3149
p-value			0.6538		
Female					
Baseline value					
n	43	8			
Mean (SD)	9.7 (5.0)	8.6 (4.5)			
Actual value at week 37					
n	43	8			
Mean (SD)	7.4 (4.5)	8.9 (4.4)			
Change from baseline at week 37					
n	42	8			
Mean (SD)	-1.95 (3.61)	0.25 (3.69)			
LS mean change (SE):	-1.95 (0.55)	0.25 (1.25)	-2.20 (-4.90 ; 0.49)	-0.61 (-1.40, 0.17)	-
p-value			0.1087		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:44

TABLE 2.6.5.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 gastrointestinal - ITT (as randomized) Population

Table page 4 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Race group					
white					
Baseline value					
n	111	19			
Mean (SD)	9.1 (5.5)	8.8 (4.2)			
Actual value at week 37					
n	109	17			
Mean (SD)	7.9 (5.2)	8.5 (4.7)			
Change from baseline at week 37					
n	108	17			
Mean (SD)	-0.86 (3.56)	-0.12 (4.03)			
LS mean change (SE):	-0.86 (0.35)	-0.12 (0.88)	-0.74 (-2.61 ; 1.12)	-0.20 (-0.72, 0.31)	0.5377
p-value			0.4317		
other					
Baseline value					
n	30	4			
Mean (SD)	8.5 (4.6)	10.0 (6.1)			
Actual value at week 37					
n	30	4			
Mean (SD)	7.4 (4.2)	11.0 (4.7)			
Change from baseline at week 37					
n	30	4			
Mean (SD)	-1.07 (3.72)	1.00 (1.41)			
LS mean change (SE):	-1.07 (0.66)	1.00 (1.81)	-2.07 (-5.87 ; 1.73)	-0.56 (-1.65, 0.54)	-
p-value			0.2844		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:44

TABLE 2.6.5.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 gastrointestinal - ITT (as randomized) Population

Table page 5 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Region group					
North-America					
Baseline value					
n	21	5			
Mean (SD)	9.0 (5.9)	10.2 (5.3)			
Actual value at week 37					
n	21	5			
Mean (SD)	7.7 (6.0)	10.2 (5.4)			
Change from baseline at week 37					
n	21	5			
Mean (SD)	-1.29 (2.80)	0.00 (2.55)			
LS mean change (SE):	-1.29 (0.78)	0.00 (1.59)	-1.29 (-4.78 ; 2.21)	-0.35 (-1.38, 0.68)	0.9596
p-value			0.4682		
Europe					
Baseline value					
n	54	10			
Mean (SD)	7.6 (5.3)	7.1 (4.2)			
Actual value at week 37					
n	52	7			
Mean (SD)	7.2 (5.1)	8.0 (3.0)			
Change from baseline at week 37					
n	52	7			
Mean (SD)	0.00 (4.08)	0.71 (4.15)			
LS mean change (SE):	0.00 (0.49)	0.71 (1.34)	-0.71 (-3.54 ; 2.11)	-0.20 (-1.01, 0.61)	-
p-value			0.6182		
Rest of World					
Baseline value					
n	68	9			
Mean (SD)	9.9 (4.9)	9.4 (5.0)			
Actual value at week 37					
n	68	9			
Mean (SD)	8.3 (4.6)	9.1 (5.6)			
Change from baseline at week 37					
n	67	9			
Mean (SD)	-1.51 (3.23)	-0.33 (4.12)			
LS mean change (SE):	-1.51 (0.43)	-0.33 (1.18)	-1.17 (-3.67 ; 1.32)	-0.33 (-1.04, 0.38)	-
p-value			0.3534		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:44

TABLE 2.6.5.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 gastrointestinal - ITT (as randomized) Population

Table page 6 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Weight group					
< 65 kg					
Baseline value					
n	51	4			
Mean (SD)	10.2 (5.1)	10.8 (2.5)			
Actual value at week 37					
n	51	3			
Mean (SD)	8.7 (4.9)	9.0 (2.6)			
Change from baseline at week 37					
n	50	3			
Mean (SD)	-1.18 (3.11)	-2.67 (3.51)			
LS mean change (SE):	-1.18 (0.51)	-2.67 (2.08)	1.49 (-2.75 ; 5.73)	0.41 (-0.79, 1.60)	0.2183
p-value			0.4894		
>= 65 kg					
Baseline value					
n	89	19			
Mean (SD)	8.3 (5.2)	8.3 (5.1)			
Actual value at week 37					
n	87	17			
Mean (SD)	7.4 (5.0)	9.2 (5.1)			
Change from baseline at week 37					
n	87	17			
Mean (SD)	-0.77 (3.86)	0.65 (3.67)			
LS mean change (SE):	-0.77 (0.39)	0.65 (0.88)	-1.42 (-3.31 ; 0.47)	-0.39 (-0.92, 0.14)	-
p-value			0.1408		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:44

TABLE 2.6.5.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 gastrointestinal - ITT (as randomized) Population

Table page 7 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by NIS at baseline group					
< 50					
Baseline value					
n	87	17			
Mean (SD)	8.7 (5.4)	8.2 (5.1)			
Actual value at week 37					
n	86	14			
Mean (SD)	7.7 (5.0)	8.9 (4.4)			
Change from baseline at week 37					
n	86	14			
Mean (SD)	-0.92 (3.87)	0.36 (3.65)			
LS mean change (SE):	-0.92 (0.39)	0.36 (0.96)	-1.28 (-3.32 ; 0.77)	-0.35 (-0.93, 0.22)	0.6544
p-value			0.2199		
>=50					
Baseline value					
n	56	7			
Mean (SD)	9.2 (5.2)	9.6 (3.6)			
Actual value at week 37					
n	55	7			
Mean (SD)	7.9 (5.0)	9.1 (5.4)			
Change from baseline at week 37					
n	54	7			
Mean (SD)	-0.91 (3.04)	-0.43 (3.95)			
LS mean change (SE):	-0.91 (0.49)	-0.43 (1.36)	-0.48 (-3.33 ; 2.37)	-0.13 (-0.94, 0.67)	-
p-value			0.7406		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:44

TABLE 2.6.5.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 gastrointestinal - ITT (as randomized) Population

Table page 8 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Previous treatment with Tetramer Stabilizer group					
yes					
Baseline value					
n	99	15			
Mean (SD)	8.6 (5.2)	9.7 (4.6)			
Actual value at week 37					
n	99	12			
Mean (SD)	7.4 (5.0)	10.3 (4.1)			
Change from baseline at week 37					
n	98	12			
Mean (SD)	-1.06 (3.97)	-0.08 (3.53)			
LS mean change (SE):	-1.06 (0.36)	-0.08 (1.04)	-0.98 (-3.15 ; 1.19)	-0.27 (-0.88, 0.34)	0.9661
p-value			0.3744		
no					
Baseline value					
n	44	9			
Mean (SD)	9.5 (5.5)	6.9 (4.6)			
Actual value at week 37					
n	42	9			
Mean (SD)	8.5 (5.0)	7.2 (4.9)			
Change from baseline at week 37					
n	42	9			
Mean (SD)	-0.57 (2.34)	0.33 (4.06)			
LS mean change (SE):	-0.57 (0.55)	0.33 (1.20)	-0.90 (-3.51 ; 1.70)	-0.25 (-0.99, 0.49)	-
p-value			0.4936		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:44

TABLE 2.6.5.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 gastrointestinal - ITT (as randomized) Population

Table page 9 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by V30M Mutation group					
yes					
Baseline value					
n	84	16			
Mean (SD)	9.5 (5.5)	8.9 (4.9)			
Actual value at week 37					
n	83	13			
Mean (SD)	8.0 (5.2)	9.1 (4.8)			
Change from baseline at week 37					
n	82	13			
Mean (SD)	-1.27 (3.93)	-0.31 (4.48)			
LS mean change (SE):	-1.27 (0.39)	-0.31 (0.99)	-0.96 (-3.07 ; 1.14)	-0.27 (-0.86, 0.33)	0.9059
p-value			0.3687		
no					
Baseline value					
n	59	8			
Mean (SD)	8.0 (4.8)	8.1 (4.5)			
Actual value at week 37					
n	58	8			
Mean (SD)	7.4 (4.8)	8.9 (4.7)			
Change from baseline at week 37					
n	58	8			
Mean (SD)	-0.41 (2.93)	0.75 (1.83)			
LS mean change (SE):	-0.41 (0.47)	0.75 (1.26)	-1.16 (-3.82 ; 1.50)	-0.32 (-1.08, 0.43)	-
p-value			0.3886		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:44

TABLE 2.6.5.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 gastrointestinal - ITT (as randomized) Population

Table page 10 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Disease Stage group					
Stage 1					
Baseline value					
n	114	18			
Mean (SD)	8.9 (5.3)	9.1 (4.7)			
Actual value at week 37					
n	113	16			
Mean (SD)	7.7 (4.9)	9.2 (4.2)			
Change from baseline at week 37					
n	112	16			
Mean (SD)	-0.95 (3.65)	0.19 (3.45)			
LS mean change (SE):	-0.95 (0.34)	0.19 (0.90)	-1.13 (-3.03 ; 0.76)	-0.31 (-0.84, 0.22)	0.7836
p-value			0.2398		
Stage 2					
Baseline value					
n	29	6			
Mean (SD)	9.0 (5.5)	7.2 (4.8)			
Actual value at week 37					
n	28	5			
Mean (SD)	8.1 (5.4)	8.4 (6.4)			
Change from baseline at week 37					
n	28	5			
Mean (SD)	-0.79 (3.21)	-0.20 (4.76)			
LS mean change (SE):	-0.79 (0.68)	-0.20 (1.61)	-0.59 (-4.03 ; 2.86)	-0.16 (-1.15, 0.83)	-
p-value			0.7377		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:44

TABLE 2.6.5.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 gastrointestinal - ITT (as randomized) Population

Table page 11 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL					
yes					
Baseline value					
n	99	15			
Mean (SD)	8.6 (5.2)	9.7 (4.6)			
Actual value at week 37					
n	99	12			
Mean (SD)	7.4 (5.0)	10.3 (4.1)			
Change from baseline at week 37					
n	98	12			
Mean (SD)	-1.06 (3.97)	-0.08 (3.53)			
LS mean change (SE):	-1.06 (0.36)	-0.08 (1.04)	-0.98 (-3.15 ; 1.19)	-0.27 (-0.88, 0.34)	0.9661
p-value			0.3744		
no					
Baseline value					
n	44	9			
Mean (SD)	9.5 (5.5)	6.9 (4.6)			
Actual value at week 37					
n	42	9			
Mean (SD)	8.5 (5.0)	7.2 (4.9)			
Change from baseline at week 37					
n	42	9			
Mean (SD)	-0.57 (2.34)	0.33 (4.06)			
LS mean change (SE):	-0.57 (0.55)	0.33 (1.20)	-0.90 (-3.51 ; 1.70)	-0.25 (-0.99, 0.49)	-
p-value			0.4936		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:44

TABLE 2.6.5.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 gastrointestinal - ITT (as randomized) Population

Table page 12 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis					
yes					
Baseline value					
n	39	7			
Mean (SD)	7.4 (5.5)	7.9 (5.3)			
Actual value at week 37					
n	38	7			
Mean (SD)	7.2 (5.0)	9.7 (4.9)			
Change from baseline at week 37					
n	38	7			
Mean (SD)	0.08 (4.17)	1.86 (3.98)			
LS mean change (SE):	0.08 (0.57)	1.86 (1.33)	-1.78 (-4.64 ; 1.08)	-0.50 (-1.33, 0.34)	0.4688
p-value			0.2214		
no					
Baseline value					
n	104	17			
Mean (SD)	9.5 (5.1)	8.9 (4.5)			
Actual value at week 37					
n	103	14			
Mean (SD)	8.0 (5.0)	8.6 (4.7)			
Change from baseline at week 37					
n	102	14			
Mean (SD)	-1.28 (3.25)	-0.79 (3.31)			
LS mean change (SE):	-1.28 (0.35)	-0.79 (0.94)	-0.50 (-2.48 ; 1.48)	-0.14 (-0.71, 0.42)	-
p-value			0.6200		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:44

TABLE 2.6.5.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 gastrointestinal - ITT (as randomized) Population

Table page 13 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Cardiomyopathy					
yes					
Baseline value					
n	49	9			
Mean (SD)	7.6 (5.4)	8.2 (4.8)			
Actual value at week 37					
n	48	8			
Mean (SD)	7.1 (5.2)	8.9 (5.1)			
Change from baseline at week 37					
n	48	8			
Mean (SD)	-0.23 (3.90)	1.13 (4.22)			
LS mean change (SE):	-0.23 (0.51)	1.13 (1.26)	-1.35 (-4.03 ; 1.33)	-0.38 (-1.14, 0.39)	0.7182
p-value			0.3199		
no					
Baseline value					
n	94	15			
Mean (SD)	9.6 (5.1)	8.9 (4.8)			
Actual value at week 37					
n	93	13			
Mean (SD)	8.1 (4.9)	9.1 (4.6)			
Change from baseline at week 37					
n	92	13			
Mean (SD)	-1.27 (3.33)	-0.54 (3.31)			
LS mean change (SE):	-1.27 (0.37)	-0.54 (0.99)	-0.73 (-2.81 ; 1.35)	-0.20 (-0.79, 0.38)	-
p-value			0.4872		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:44

TABLE 2.6.6.1: Binary Outcome Analysis: COMPASS 31 bladder achieving ≥ 1.5 points improvement from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population
Table page 1 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Overall								
ITT (as randomized) Population	144	13 (9.0%)	24	1 (4.2%)	2.167* (0.297, 15.811) p=0.4458	0.914 (0.098, 8.500) p=0.9373	-0.2% (-29.3%, 28.8%) p=0.9869	--
Age group								
< 65 years	100	9 (9.0%)	16	0 (0.0%)	3.198* (0.195, 52.433) p=0.4153	3.426* (0.190, 61.756) p=0.4039	11.0% (-38.5%, 60.4%) p=0.6632	0.4184
≥ 65 years	44	4 (9.1%)	8	1 (12.5%)	0.727 (0.093, 5.693) p=0.7616	0.700 (0.068, 7.222) p=0.7645	-3.2% (-30.8%, 24.3%) p=0.8176	
Sex group								
Male	100	9 (9.0%)	16	1 (6.3%)	1.440 (0.195, 10.613) p=0.7205	1.484 (0.175, 12.571) p=0.7175	2.8% (-10.4%, 15.9%) p=0.6812	0.8788
Female	44	4 (9.1%)	8	0 (0.0%)	1.800* (0.106, 30.585) p=0.6842	1.889* (0.093, 38.469) p=0.6792	9.1% (-60.7%, 78.9%) p=0.7986	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:49

TABLE 2.6.6.1: Binary Outcome Analysis: COMPASS 31 bladder achieving ≥ 1.5 points improvement from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population
Table page 2 of 5.

EPLONTERSEN			INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Race group								
white	112	11 (9.8%)	19	1 (5.3%)	1.866 (0.255, 13.631) p=0.5386	1.960 (0.238, 16.132) p=0.5313	4.3% (-10.9%, 19.6%) p=0.5752	0.6401
other	30	2 (6.7%)	4	0 (0.0%)	0.806* (0.045, 14.449) p=0.8838	0.789* (0.032, 19.271) p=0.8846	8.8% (-89.9%, 107.4%) p=0.8618	
Region group								
North-America	21	3 (14.3%)	5	0 (0.0%)	1.909* (0.114, 32.104) p=0.6534	2.081* (0.093, 46.769) p=0.6444	16.0% (-73.2%, 105.2%) p=0.7247	0.3799
Europe	54	1 (1.9%)	10	1 (10.0%)	0.185 (0.013, 2.724) p=0.2189	0.170 (0.010, 2.967) p=0.2244	-7.8% (-30.8%, 15.2%) p=0.5058	
Rest of World	69	9 (13.0%)	9	0 (0.0%)	2.714* (0.171, 43.124) p=0.4792	2.983* (0.160, 55.590) p=0.4640	14.8% (-51.1%, 80.8%) p=0.6591	
Weight group								
< 65 kg	52	7 (13.5%)	4	0 (0.0%)	1.415* (0.094, 21.308) p=0.8019	1.484* (0.072, 30.464) p=0.7981	13.5% (-85.0%, 111.9%) p=0.7887	0.8612
>= 65 kg	89	6 (6.7%)	19	1 (5.3%)	1.281 (0.164, 10.032) p=0.8136	1.301 (0.147, 11.482) p=0.8127	1.5% (-9.8%, 12.8%) p=0.7978	

Notes:
Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.
[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.
[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.
All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.
Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.
N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:49

TABLE 2.6.6.1: Binary Outcome Analysis: COMPASS 31 bladder achieving ≥ 1.5 points improvement from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population
Table page 3 of 5.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
NIS at baseline group									
< 50	87	10 (11.5%)	17	0 (0.0%)	4.295* (0.263, 70.030) p=0.3061	4.742* (0.265, 84.819) p=0.2902	11.5% (11.5%, 11.5%) p=.	0.1249	
>=50	57	3 (5.3%)	7	1 (14.3%)	0.368 (0.044, 3.078) p=0.3565	0.333 (0.030, 3.731) p=0.3726	-9.0% (-9.0%, -9.0%) p=.		
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	9 (9.0%)	15	0 (0.0%)	3.010* (0.184, 49.225) p=0.4396	3.219* (0.178, 58.164) p=0.4286	9.0% (9.0%, 9.0%) p=.	0.4774	
no	44	4 (9.1%)	9	1 (11.1%)	0.818 (0.103, 6.488) p=0.8494	0.800 (0.079, 8.133) p=0.8504	-2.0% (-2.0%, -2.0%) p=.		
V30M Mutation group									
yes	85	9 (10.6%)	16	1 (6.3%)	1.694 (0.230, 12.465) p=0.6047	1.776 (0.209, 15.081) p=0.5986	4.3% (-9.2%, 17.9%) p=0.5302	0.8157	
no	59	4 (6.8%)	8	0 (0.0%)	1.350* (0.079, 23.026) p=0.8357	1.378* (0.068, 27.953) p=0.8347	6.8% (-6.8%, 20.3%) p=0.3266		

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:49

TABLE 2.6.6.1: Binary Outcome Analysis: COMPASS 31 bladder achieving >=1.5 points improvement from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population
Table page 4 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Disease Stage group								
Stage 1	115	11 (9.6%)	18	0 (0.0%)	3.767* (0.231, 61.308) p=0.3514	4.072* (0.230, 72.120) p=0.3383	11.5% (-35.1%, 58.2%) p=0.6280	0.2137
Stage 2	29	2 (6.9%)	6	1 (16.7%)	0.414 (0.044, 3.863) p=0.4388	0.370 (0.028, 4.903) p=0.4511	-9.3% (-43.4%, 24.8%) p=0.5930	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL								
yes	100	9 (9.0%)	15	0 (0.0%)	3.010* (0.184, 49.225) p=0.4396	3.219* (0.178, 58.164) p=0.4286	9.0% (9.0%, 9.0%) p=.	0.4774
no	44	4 (9.1%)	9	1 (11.1%)	0.818 (0.103, 6.488) p=0.8494	0.800 (0.079, 8.133) p=0.8504	-2.0% (-2.0%, -2.0%) p=.	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis								
yes	39	1 (2.6%)	7	0 (0.0%)	0.600* (0.027, 13.443) p=0.7475	0.584* (0.022, 15.763) p=0.7493	4.8% (-69.8%, 79.5%) p=0.8991	0.4415
no	105	12 (11.4%)	17	1 (5.9%)	1.943 (0.270, 13.996) p=0.5097	2.065 (0.251, 16.992) p=0.5003	5.3% (-11.1%, 21.7%) p=0.5266	

Notes:
Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.
[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.
[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.
All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.
Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.
N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:49

TABLE 2.6.6.1: Binary Outcome Analysis: COMPASS 31 bladder achieving ≥ 1.5 points improvement from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population
Table page 5 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Cardiomyopathy								
yes	49	2 (4.1%)	9	1 (11.1%)	0.367 (0.037, 3.638) p=0.3920	0.340 (0.028, 4.209) p=0.4010	-7.0% (-28.3%, 14.2%) p=0.5171	0.1502
no	95	11 (11.6%)	15	0 (0.0%)	3.833* (0.237, 61.884) p=0.3437	4.219* (0.236, 75.364) p=0.3277	11.6% (-39.4%, 62.6%) p=0.6564	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:49

TABLE 2.6.6.2: Binary Outcome Analysis: COMPASS 31 bladder with >=1.5 points deterioration from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population
Table page 1 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Overall								
ITT (as randomized) Population	144	14 (9.7%)	24	2 (8.3%)	1.348 (0.328, 5.536) p=0.6790	1.345 (0.283, 6.386) p=0.7092	0.5% (-11.4%, 12.4%) p=0.9332	--
Age group								
< 65 years	100	6 (6.0%)	16	2 (12.5%)	0.480 (0.106, 2.175) p=0.3410	0.447 (0.082, 2.436) p=0.3518	-6.2% (-25.4%, 13.0%) p=0.5263	0.1827
>= 65 years	44	8 (18.2%)	8	0 (0.0%)	3.400* (0.215, 53.769) p=0.3850	3.959* (0.208, 75.505) p=0.3603	19.7% (-50.6%, 90.1%) p=0.5825	
Sex group								
Male	100	11 (11.0%)	16	1 (6.3%)	1.760 (0.244, 12.721) p=0.5754	1.854 (0.223, 15.429) p=0.5680	4.8% (-8.6%, 18.1%) p=0.4857	0.4238
Female	44	3 (6.8%)	8	1 (12.5%)	0.545 (0.065, 4.609) p=0.5778	0.512 (0.046, 5.651) p=0.5849	-5.7% (-29.8%, 18.4%) p=0.6440	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:53

TABLE 2.6.6.2: Binary Outcome Analysis: COMPASS 31 bladder with ≥ 1.5 points deterioration from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population
Table page 2 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Race group								
white	112	10 (8.9%)	19	1 (5.3%)	1.696 (0.230, 12.501) p=0.6040	1.765 (0.213, 14.641) p=0.5988	3.7% (-7.7%, 15.0%) p=0.5266	0.4599
other	30	4 (13.3%)	4	1 (25.0%)	0.533 (0.078, 3.663) p=0.5226	0.462 (0.038, 5.600) p=0.5438	-11.7% (-55.8%, 32.5%) p=0.6045	
Region group								
North-America	21	4 (19.0%)	5	1 (20.0%)	0.952 (0.134, 6.777) p=0.9611	0.941 (0.081, 10.875) p=0.9613	-1.0% (-1.0%, -1.0%) p=.	0.7671
Europe	54	5 (9.3%)	10	0 (0.0%)	2.200* (0.131, 36.974) p=0.5839	2.333* (0.120, 45.511) p=0.5762	9.3% (9.3%, 9.3%) p=.	
Rest of World	69	5 (7.2%)	9	1 (11.1%)	0.652 (0.086, 4.973) p=0.6801	0.625 (0.065, 6.046) p=0.6848	-3.9% (-3.9%, -3.9%) p=.	
Weight group								
< 65 kg	52	8 (15.4%)	4	0 (0.0%)	1.604* (0.108, 23.882) p=0.7318	1.719* (0.085, 34.962) p=0.7245	15.4% (-83.1%, 113.9%) p=0.7595	0.5970
$\geq$ 65 kg	89	6 (6.7%)	19	2 (10.5%)	0.640 (0.140, 2.933) p=0.5660	0.614 (0.114, 3.308) p=0.5707	-3.8% (-18.5%, 11.0%) p=0.6150	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:53

TABLE 2.6.6.2: Binary Outcome Analysis: COMPASS 31 bladder with >=1.5 points deterioration from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population
Table page 3 of 5.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
NIS at baseline group									
< 50	87	9 (10.3%)	17	2 (11.8%)	0.879 (0.208, 3.716) p=0.8612	0.865 (0.170, 4.411) p=0.8619	-1.4% (-20.2%, 17.5%) p=0.8882	0.7235	
>=50	57	5 (8.8%)	7	0 (0.0%)	1.517* (0.092, 24.928) p=0.7704	1.571* (0.079, 31.388) p=0.7674	10.8% (-63.8%, 85.4%) p=0.7772		
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	8 (8.0%)	15	1 (6.7%)	1.200 (0.161, 8.927) p=0.8587	1.217 (0.141, 10.488) p=0.8579	1.3% (-12.4%, 15.0%) p=0.8487	0.9252	
no	44	6 (13.6%)	9	1 (11.1%)	1.227 (0.167, 8.995) p=0.8403	1.263 (0.133, 11.986) p=0.8388	2.5% (-20.4%, 25.4%) p=0.8289		
V30M Mutation group									
yes	85	8 (9.4%)	16	1 (6.3%)	1.506 (0.202, 11.228) p=0.6896	1.558 (0.181, 13.395) p=0.6860	3.2% (-10.2%, 16.5%) p=0.6434	0.6849	
no	59	6 (10.2%)	8	1 (12.5%)	0.814 (0.112, 5.916) p=0.8385	0.792 (0.083, 7.586) p=0.8400	-2.3% (-26.5%, 21.8%) p=0.8502		

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:54

TABLE 2.6.6.2: Binary Outcome Analysis: COMPASS 31 bladder with ≥ 1.5 points deterioration from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population
Table page 4 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Disease Stage group								
Stage 1	115	9 (7.8%)	18	2 (11.1%)	0.704 (0.165, 3.001) p=0.6355	0.679 (0.134, 3.432) p=0.6398	-3.1% (-20.8%, 14.5%) p=0.7283	0.3728
Stage 2	29	5 (17.2%)	6	0 (0.0%)	2.567* (0.160, 41.195) p=0.5057	2.918* (0.142, 59.888) p=0.4873	18.8% (-62.5%, 100.2%) p=0.6500	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL								
yes	100	8 (8.0%)	15	1 (6.7%)	1.200 (0.161, 8.927) p=0.8587	1.217 (0.141, 10.488) p=0.8579	1.3% (-12.4%, 15.0%) p=0.8487	0.9252
no	44	6 (13.6%)	9	1 (11.1%)	1.227 (0.167, 8.995) p=0.8403	1.263 (0.133, 11.986) p=0.8388	2.5% (-20.4%, 25.4%) p=0.8289	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis								
yes	39	6 (15.4%)	7	1 (14.3%)	1.077 (0.152, 7.631) p=0.9409	1.091 (0.111, 10.759) p=0.9406	1.1% (-27.2%, 29.4%) p=0.9393	0.9747
no	105	8 (7.6%)	17	1 (5.9%)	1.295 (0.173, 9.712) p=0.8013	1.320 (0.154, 11.273) p=0.8000	1.7% (-10.5%, 14.0%) p=0.7817	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:54

TABLE 2.6.6.2: Binary Outcome Analysis: COMPASS 31 bladder with ≥ 1.5 points deterioration from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population
Table page 5 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Cardiomyopathy								
yes	49	6 (12.2%)	9	1 (11.1%)	1.102 (0.150, 8.095) p=0.9239	1.116 (0.118, 10.564) p=0.9236	1.1% (-21.4%, 23.6%) p=0.9213	0.9672
no	95	8 (8.4%)	15	1 (6.7%)	1.263 (0.170, 9.392) p=0.8195	1.287 (0.149, 11.097) p=0.8182	1.8% (-12.0%, 15.6%) p=0.8033	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR:

Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:54

TABLE 2.6.6.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 bladder - ITT (as randomized) Population

Table page 1 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Overall					
Baseline value					
n	143	24			
Mean (SD)	1.8 (2.4)	1.0 (1.2)			
Actual value at week 37					
n	141	21			
Mean (SD)	1.6 (2.1)	1.0 (1.5)			
Change from baseline at week 37					
n	140	21			
Mean (SD)	-0.09 (1.55)	0.14 (1.01)			
LS mean change (SE):	-0.03 (0.14)	-0.06 (0.30)	0.03 (-0.59 ; 0.65)	0.02 (-0.44, 0.48)	-
p-value			0.9282		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:56

TABLE 2.6.6.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 bladder - ITT (as randomized) Population

Table page 2 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Age group					
< 65 years					
Baseline value					
n	99	16			
Mean (SD)	2.1 (2.6)	0.7 (1.0)			
Actual value at week 37					
n	98	14			
Mean (SD)	1.8 (2.3)	1.1 (1.6)			
Change from baseline at week 37					
n	97	14			
Mean (SD)	-0.27 (1.39)	0.43 (1.02)			
LS mean change (SE):	-0.27 (0.15)	0.43 (0.39)	-0.70 (-1.53 ; 0.14)	-0.47 (-1.04, 0.10)	0.0500
p-value			0.1006		
>= 65 years					
Baseline value					
n	44	8			
Mean (SD)	1.0 (1.4)	1.5 (1.4)			
Actual value at week 37					
n	43	7			
Mean (SD)	1.3 (1.6)	1.0 (1.3)			
Change from baseline at week 37					
n	43	7			
Mean (SD)	0.33 (1.82)	-0.43 (0.79)			
LS mean change (SE):	0.33 (0.22)	-0.43 (0.56)	0.75 (-0.43 ; 1.94)	0.50 (-0.32, 1.33)	-
p-value			0.2116		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:56

TABLE 2.6.6.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 bladder - ITT (as randomized) Population

Table page 3 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Sex group					
Male					
Baseline value					
n	100	16			
Mean (SD)	1.8 (2.5)	0.9 (1.2)			
Actual value at week 37					
n	98	13			
Mean (SD)	1.7 (2.2)	0.8 (1.2)			
Change from baseline at week 37					
n	98	13			
Mean (SD)	-0.08 (1.65)	-0.08 (1.12)			
LS mean change (SE):	-0.08 (0.15)	-0.08 (0.42)	-0.00 (-0.88 ; 0.87)	-0.00 (-0.59, 0.58)	0.4193
p-value			0.9915		
Female					
Baseline value					
n	43	8			
Mean (SD)	1.6 (2.1)	1.0 (1.2)			
Actual value at week 37					
n	43	8			
Mean (SD)	1.5 (2.0)	1.5 (1.9)			
Change from baseline at week 37					
n	42	8			
Mean (SD)	-0.10 (1.30)	0.50 (0.76)			
LS mean change (SE):	-0.10 (0.23)	0.50 (0.53)	-0.60 (-1.74 ; 0.55)	-0.39 (-1.17, 0.39)	-
p-value			0.3056		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:56

TABLE 2.6.6.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 bladder - ITT (as randomized) Population

Table page 4 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Race group					
white					
Baseline value					
n	111	19			
Mean (SD)	1.9 (2.5)	1.0 (1.2)			
Actual value at week 37					
n	109	17			
Mean (SD)	1.7 (2.2)	1.0 (1.5)			
Change from baseline at week 37					
n	108	17			
Mean (SD)	-0.15 (1.45)	0.00 (0.87)			
LS mean change (SE):	-0.15 (0.14)	0.00 (0.36)	-0.15 (-0.92 ; 0.63)	-0.10 (-0.61, 0.42)	0.6261
p-value			0.7063		
other					
Baseline value					
n	30	4			
Mean (SD)	1.2 (1.7)	0.5 (1.0)			
Actual value at week 37					
n	30	4			
Mean (SD)	1.3 (1.9)	1.3 (1.5)			
Change from baseline at week 37					
n	30	4			
Mean (SD)	0.17 (1.91)	0.75 (1.50)			
LS mean change (SE):	0.17 (0.27)	0.75 (0.75)	-0.58 (-2.16 ; 1.00)	-0.38 (-1.47, 0.71)	-
p-value			0.4673		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:56

TABLE 2.6.6.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 bladder - ITT (as randomized) Population

Table page 5 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Region group					
North-America					
Baseline value					
n	21	5			
Mean (SD)	1.5 (2.2)	1.2 (1.8)			
Actual value at week 37					
n	21	5			
Mean (SD)	1.7 (2.0)	1.6 (1.5)			
Change from baseline at week 37					
n	21	5			
Mean (SD)	0.14 (1.35)	0.40 (1.52)			
LS mean change (SE):	0.14 (0.33)	0.40 (0.67)	-0.26 (-1.73 ; 1.22)	-0.17 (-1.19, 0.86)	0.7961
p-value			0.7308		
Europe					
Baseline value					
n	54	10			
Mean (SD)	1.6 (2.3)	1.1 (1.0)			
Actual value at week 37					
n	52	7			
Mean (SD)	1.6 (2.2)	1.0 (1.3)			
Change from baseline at week 37					
n	52	7			
Mean (SD)	0.12 (0.94)	0.00 (1.00)			
LS mean change (SE):	0.12 (0.21)	-0.00 (0.57)	0.12 (-1.08 ; 1.31)	0.08 (-0.73, 0.88)	-
p-value			0.8486		
Rest of World					
Baseline value					
n	68	9			
Mean (SD)	2.0 (2.5)	0.7 (1.1)			
Actual value at week 37					
n	68	9			
Mean (SD)	1.6 (2.0)	0.8 (1.7)			
Change from baseline at week 37					
n	67	9			
Mean (SD)	-0.31 (1.93)	0.11 (0.78)			
LS mean change (SE):	-0.31 (0.18)	0.11 (0.50)	-0.42 (-1.48 ; 0.63)	-0.28 (-0.99, 0.43)	-
p-value			0.4263		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:56

TABLE 2.6.6.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 bladder - ITT (as randomized) Population

Table page 6 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Weight group					
< 65 kg					
Baseline value					
n	51	4			
Mean (SD)	2.5 (2.9)	1.5 (1.0)			
Actual value at week 37					
n	51	3			
Mean (SD)	2.2 (2.7)	1.7 (1.5)			
Change from baseline at week 37					
n	50	3			
Mean (SD)	-0.08 (1.94)	0.33 (0.58)			
LS mean change (SE):	-0.08 (0.22)	0.33 (0.88)	-0.41 (-2.20 ; 1.37)	-0.27 (-1.46, 0.93)	0.8283
p-value			0.6485		
>= 65 kg					
Baseline value					
n	89	19			
Mean (SD)	1.4 (1.9)	0.9 (1.2)			
Actual value at week 37					
n	87	17			
Mean (SD)	1.3 (1.6)	1.0 (1.5)			
Change from baseline at week 37					
n	87	17			
Mean (SD)	-0.08 (1.32)	0.12 (1.11)			
LS mean change (SE):	-0.08 (0.16)	0.12 (0.37)	-0.20 (-1.00 ; 0.60)	-0.13 (-0.66, 0.40)	-
p-value			0.6243		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:56

TABLE 2.6.6.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 bladder - ITT (as randomized) Population

Table page 7 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by NIS at baseline group					
< 50					
Baseline value					
n	87	17			
Mean (SD)	1.9 (2.3)	1.1 (1.3)			
Actual value at week 37					
n	86	14			
Mean (SD)	1.7 (2.1)	1.4 (1.7)			
Change from baseline at week 37					
n	86	14			
Mean (SD)	-0.15 (1.44)	0.43 (1.02)			
LS mean change (SE):	-0.15 (0.16)	0.43 (0.40)	-0.58 (-1.43 ; 0.27)	-0.38 (-0.96, 0.19)	0.1669
p-value			0.1805		
>=50					
Baseline value					
n	56	7			
Mean (SD)	1.5 (2.4)	0.7 (1.0)			
Actual value at week 37					
n	55	7			
Mean (SD)	1.5 (2.1)	0.3 (0.8)			
Change from baseline at week 37					
n	54	7			
Mean (SD)	0.02 (1.73)	-0.43 (0.79)			
LS mean change (SE):	0.02 (0.20)	-0.43 (0.57)	0.45 (-0.74 ; 1.63)	0.30 (-0.51, 1.10)	-
p-value			0.4579		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:56

TABLE 2.6.6.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 bladder - ITT (as randomized) Population

Table page 8 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Previous treatment with Tetramer Stabilizer group					
yes					
Baseline value					
n	99	15			
Mean (SD)	1.8 (2.4)	1.3 (1.3)			
Actual value at week 37					
n	99	12			
Mean (SD)	1.7 (2.3)	1.6 (1.6)			
Change from baseline at week 37					
n	98	12			
Mean (SD)	-0.08 (1.58)	0.25 (0.75)			
LS mean change (SE):	-0.08 (0.15)	0.25 (0.43)	-0.33 (-1.24 ; 0.58)	-0.22 (-0.83, 0.39)	0.7427
p-value			0.4721		
no					
Baseline value					
n	44	9			
Mean (SD)	1.6 (2.3)	0.3 (0.7)			
Actual value at week 37					
n	42	9			
Mean (SD)	1.4 (1.7)	0.3 (1.0)			
Change from baseline at week 37					
n	42	9			
Mean (SD)	-0.10 (1.51)	0.00 (1.32)			
LS mean change (SE):	-0.10 (0.23)	-0.00 (0.50)	-0.10 (-1.19 ; 1.00)	-0.06 (-0.80, 0.68)	-
p-value			0.8634		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:57

TABLE 2.6.6.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 bladder - ITT (as randomized) Population

Table page 9 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by V30M Mutation group					
yes					
Baseline value					
n	84	16			
Mean (SD)	2.1 (2.6)	1.3 (1.3)			
Actual value at week 37					
n	83	13			
Mean (SD)	1.9 (2.2)	1.3 (1.7)			
Change from baseline at week 37					
n	82	13			
Mean (SD)	-0.15 (1.57)	0.00 (1.00)			
LS mean change (SE):	-0.15 (0.17)	0.00 (0.42)	-0.15 (-1.03 ; 0.74)	-0.10 (-0.69, 0.50)	0.7520
p-value			0.7446		
no					
Baseline value					
n	59	8			
Mean (SD)	1.3 (2.0)	0.3 (0.7)			
Actual value at week 37					
n	58	8			
Mean (SD)	1.2 (1.9)	0.6 (1.2)			
Change from baseline at week 37					
n	58	8			
Mean (SD)	0.00 (1.53)	0.38 (1.06)			
LS mean change (SE):	0.00 (0.20)	0.37 (0.53)	-0.37 (-1.49 ; 0.74)	-0.25 (-1.00, 0.51)	-
p-value			0.5089		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:57

TABLE 2.6.6.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 bladder - ITT (as randomized) Population

Table page 10 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Disease Stage group					
Stage 1					
Baseline value					
n	114	18			
Mean (SD)	1.9 (2.5)	0.9 (1.3)			
Actual value at week 37					
n	113	16			
Mean (SD)	1.7 (2.2)	1.3 (1.6)			
Change from baseline at week 37					
n	112	16			
Mean (SD)	-0.18 (1.35)	0.38 (0.96)			
LS mean change (SE):	-0.18 (0.14)	0.38 (0.37)	-0.55 (-1.34 ; 0.23)	-0.37 (-0.90, 0.16)	0.0827
p-value			0.1656		
Stage 2					
Baseline value					
n	29	6			
Mean (SD)	1.1 (1.8)	1.2 (1.0)			
Actual value at week 37					
n	28	5			
Mean (SD)	1.5 (1.9)	0.4 (0.9)			
Change from baseline at week 37					
n	28	5			
Mean (SD)	0.29 (2.17)	-0.60 (0.89)			
LS mean change (SE):	0.29 (0.28)	-0.60 (0.66)	0.89 (-0.54 ; 2.31)	0.58 (-0.42, 1.58)	-
p-value			0.2217		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:57

TABLE 2.6.6.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 bladder - ITT (as randomized) Population

Table page 11 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL					
yes					
Baseline value					
n	99	15			
Mean (SD)	1.8 (2.4)	1.3 (1.3)			
Actual value at week 37					
n	99	12			
Mean (SD)	1.7 (2.3)	1.6 (1.6)			
Change from baseline at week 37					
n	98	12			
Mean (SD)	-0.08 (1.58)	0.25 (0.75)			
LS mean change (SE):	-0.08 (0.15)	0.25 (0.43)	-0.33 (-1.24 ; 0.58)	-0.22 (-0.83, 0.39)	0.7427
p-value			0.4721		
no					
Baseline value					
n	44	9			
Mean (SD)	1.6 (2.3)	0.3 (0.7)			
Actual value at week 37					
n	42	9			
Mean (SD)	1.4 (1.7)	0.3 (1.0)			
Change from baseline at week 37					
n	42	9			
Mean (SD)	-0.10 (1.51)	0.00 (1.32)			
LS mean change (SE):	-0.10 (0.23)	-0.00 (0.50)	-0.10 (-1.19 ; 1.00)	-0.06 (-0.80, 0.68)	-
p-value			0.8634		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:57

TABLE 2.6.6.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 bladder - ITT (as randomized) Population

Table page 12 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis					
yes					
Baseline value					
n	39	7			
Mean (SD)	1.0 (1.7)	0.3 (0.8)			
Actual value at week 37					
n	38	7			
Mean (SD)	1.2 (1.8)	0.7 (1.3)			
Change from baseline at week 37					
n	38	7			
Mean (SD)	0.34 (1.51)	0.43 (1.13)			
LS mean change (SE):	0.34 (0.24)	0.43 (0.56)	-0.09 (-1.29 ; 1.12)	-0.06 (-0.89, 0.77)	0.8310
p-value			0.8874		
no					
Baseline value					
n	104	17			
Mean (SD)	2.0 (2.5)	1.2 (1.3)			
Actual value at week 37					
n	103	14			
Mean (SD)	1.8 (2.2)	1.2 (1.6)			
Change from baseline at week 37					
n	102	14			
Mean (SD)	-0.25 (1.54)	0.00 (0.96)			
LS mean change (SE):	-0.25 (0.15)	0.00 (0.40)	-0.25 (-1.08 ; 0.59)	-0.16 (-0.73, 0.40)	-
p-value			0.5627		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:57

TABLE 2.6.6.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 bladder - ITT (as randomized) Population

Table page 13 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Cardiomyopathy					
yes					
Baseline value					
n	49	9			
Mean (SD)	1.2 (2.0)	0.4 (0.9)			
Actual value at week 37					
n	48	8			
Mean (SD)	1.2 (2.0)	0.6 (1.2)			
Change from baseline at week 37					
n	48	8			
Mean (SD)	0.10 (1.65)	0.13 (1.36)			
LS mean change (SE):	0.10 (0.22)	0.13 (0.53)	-0.02 (-1.15 ; 1.11)	-0.01 (-0.78, 0.75)	0.6616
p-value			0.9710		
no					
Baseline value					
n	94	15			
Mean (SD)	2.0 (2.5)	1.3 (1.3)			
Actual value at week 37					
n	93	13			
Mean (SD)	1.9 (2.1)	1.3 (1.7)			
Change from baseline at week 37					
n	92	13			
Mean (SD)	-0.18 (1.50)	0.15 (0.80)			
LS mean change (SE):	-0.18 (0.16)	0.15 (0.42)	-0.34 (-1.22 ; 0.54)	-0.22 (-0.81, 0.36)	-
p-value			0.4470		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:57:57

TABLE 2.6.7.1: Binary Outcome Analysis: COMPASS 31 pupillomotor achieving ≥ 0.75 points improvement from baseline to week 37 - ITT (as randomized)
Population

Table page 1 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Overall								
ITT (as randomized) Population	144	48 (33.3%)	24	5 (20.8%)	1.600* (0.709, 3.609) p=0.2574	3.103 (0.915, 10.529) p=0.0692	12.5%* (-5.5%, 30.5%) p=0.1730	--
Age group								
< 65 years	100	36 (36.0%)	16	4 (25.0%)	1.440 (0.593, 3.500) p=0.4209	1.688 (0.507, 5.620) p=0.3939	11.0% (-12.2%, 34.2%) p=0.3529	0.9091
$\geq$ 65 years	44	12 (27.3%)	8	1 (12.5%)	2.182 (0.328, 14.526) p=0.4199	2.625 (0.291, 23.639) p=0.3894	14.8% (-11.7%, 41.2%) p=0.2732	
Sex group								
Male	100	31 (31.0%)	16	4 (25.0%)	1.240 (0.505, 3.043) p=0.6386	1.348 (0.403, 4.512) p=0.6283	6.0% (-17.1%, 29.1%) p=0.6103	0.2843
Female	44	17 (38.6%)	8	1 (12.5%)	3.091 (0.476, 20.071) p=0.2371	4.407 (0.498, 39.044) p=0.1826	26.1% (-0.9%, 53.2%) p=0.0583	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:58:01

TABLE 2.6.7.1: Binary Outcome Analysis: COMPASS 31 pupillomotor achieving >=0.75 points improvement from baseline to week 37 - ITT (as randomized)
Population

Table page 2 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Race group								
white	112	40 (35.7%)	19	4 (21.1%)	1.696 (0.686, 4.196) p=0.2526	2.083 (0.647, 6.704) p=0.2184	14.7% (-5.7%, 35.0%) p=0.1583	0.4403
other	30	7 (23.3%)	4	1 (25.0%)	0.933 (0.152, 5.744) p=0.9407	0.913 (0.082, 10.228) p=0.9412	-1.7% (-46.7%, 43.4%) p=0.9422	
Region group								
North-America	21	5 (23.8%)	5	0 (0.0%)	3.000* (0.192, 46.962) p=0.4338	3.667* (0.173, 77.552) p=0.4040	23.8% (23.8%, 23.8%) p=.	0.6992
Europe	54	20 (37.0%)	10	2 (20.0%)	1.852 (0.511, 6.710) p=0.3482	2.353 (0.454, 12.190) p=0.3080	17.0% (17.0%, 17.0%) p=.	
Rest of World	69	23 (33.3%)	9	3 (33.3%)	1.000 (0.374, 2.671) p=1.0000	1.000 (0.229, 4.365) p=1.0000	-0.0% (-0.0%, -0.0%) p=.	
Weight group								
< 65 kg	52	18 (34.6%)	4	0 (0.0%)	3.491* (0.245, 49.660) p=0.3561	4.826* (0.246, 94.620) p=0.2999	34.6% (34.6%, 34.6%) p=.	0.4720
>= 65 kg	89	28 (31.5%)	19	4 (21.1%)	1.494 (0.594, 3.762) p=0.3937	1.721 (0.524, 5.659) p=0.3712	10.4% (10.4%, 10.4%) p=.	

Notes:
Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.
[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.
[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.
All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.
Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.
N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:58:01

TABLE 2.6.7.1: Binary Outcome Analysis: COMPASS 31 pupillomotor achieving ≥ 0.75 points improvement from baseline to week 37 - ITT (as randomized)
Population

Table page 3 of 5.

EPLONTERSEN			INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
NIS at baseline group								
< 50	87	30 (34.5%)	17	2 (11.8%)	2.931 (0.772, 11.123) p=0.1140	3.947 (0.846, 18.417) p=0.0806	22.7% (4.4%, 41.0%) p=0.0149	0.1069
>=50	57	18 (31.6%)	7	3 (42.9%)	0.737 (0.289, 1.880) p=0.5229	0.615 (0.125, 3.041) p=0.5515	-11.3% (-49.9%, 27.3%) p=0.5668	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group								
yes	100	34 (34.0%)	15	2 (13.3%)	2.550 (0.682, 9.534) p=0.1642	3.348 (0.714, 15.700) p=0.1253	20.7% (1.1%, 40.2%) p=0.0383	0.2640
no	44	14 (31.8%)	9	3 (33.3%)	0.955 (0.344, 2.648) p=0.9288	0.933 (0.203, 4.285) p=0.9293	-1.5% (-35.2%, 32.2%) p=0.9298	
V30M Mutation group								
yes	85	28 (32.9%)	16	3 (18.8%)	1.757 (0.606, 5.092) p=0.2993	2.129 (0.561, 8.084) p=0.2671	14.2% (-7.4%, 35.8%) p=0.1974	0.8008
no	59	20 (33.9%)	8	2 (25.0%)	1.356 (0.388, 4.742) p=0.6336	1.538 (0.284, 8.326) p=0.6171	8.9% (-23.4%, 41.2%) p=0.5898	

Notes:
 Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.
 [1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
 [2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
 [3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
 * Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.
 [4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.
 All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.
 Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.
 N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:58:02

TABLE 2.6.7.1: Binary Outcome Analysis: COMPASS 31 pupillomotor achieving ≥ 0.75 points improvement from baseline to week 37 - ITT (as randomized)
Population

Table page 4 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Disease Stage group								
Stage 1	115	40 (34.8%)	18	3 (16.7%)	2.087 (0.721, 6.041) p=0.1749	2.667 (0.728, 9.762) p=0.1385	18.1% (-1.2%, 37.4%) p=0.0657	0.2679
Stage 2	29	8 (27.6%)	6	2 (33.3%)	0.828 (0.231, 2.965) p=0.7713	0.762 (0.116, 5.006) p=0.7771	-5.7% (-46.8%, 35.3%) p=0.7839	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL								
yes	100	34 (34.0%)	15	2 (13.3%)	2.550 (0.682, 9.534) p=0.1642	3.348 (0.714, 15.700) p=0.1253	20.7% (1.1%, 40.2%) p=0.0383	0.2640
no	44	14 (31.8%)	9	3 (33.3%)	0.955 (0.344, 2.648) p=0.9288	0.933 (0.203, 4.285) p=0.9293	-1.5% (-35.2%, 32.2%) p=0.9298	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis								
yes	39	16 (41.0%)	7	2 (28.6%)	1.436 (0.420, 4.914) p=0.5644	1.739 (0.299, 10.104) p=0.5376	12.5% (-24.4%, 49.3%) p=0.5078	0.9419
no	105	32 (30.5%)	17	3 (17.6%)	1.727 (0.594, 5.019) p=0.3154	2.046 (0.550, 7.615) p=0.2858	12.8% (-7.3%, 33.0%) p=0.2120	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:58:02

TABLE 2.6.7.1: Binary Outcome Analysis: COMPASS 31 pupillomotor achieving ≥ 0.75 points improvement from baseline to week 37 - ITT (as randomized)
Population

Table page 5 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Cardiomyopathy								
yes	49	20 (40.8%)	9	3 (33.3%)	1.224 (0.458, 3.274) p=0.6865	1.379 (0.308, 6.172) p=0.6740	7.5% (-26.2%, 41.2%) p=0.6637	0.7584
no	95	28 (29.5%)	15	2 (13.3%)	2.211 (0.586, 8.334) p=0.2414	2.716 (0.575, 12.832) p=0.2071	16.1% (-3.4%, 35.6%) p=0.1046	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:58:02

TABLE 2.6.7.2: Binary Outcome Analysis: COMPASS 31 pupillomotor with ≥ 0.75 points deterioration from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population
Table page 1 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI) p=0.9772	OR (95% CI) p=0.8817	RD (95% CI) p=0.5710	
Overall								
ITT (as randomized) Population	144	53 (36.8%)	24	9 (37.5%)	1.008 (0.580, 1.751) p=0.9772	0.933 (0.376, 2.314) p=0.8817	-5.7% (-25.4%, 14.0%) p=0.5710	--
Age group								
< 65 years	100	38 (38.0%)	16	5 (31.3%)	1.216 (0.564, 2.623) p=0.6180	1.348 (0.435, 4.181) p=0.6047	6.8% (-17.9%, 31.4%) p=0.5911	0.3206
≥ 65 years	44	15 (34.1%)	8	4 (50.0%)	0.682 (0.305, 1.526) p=0.3514	0.517 (0.113, 2.364) p=0.3952	-15.9% (-53.3%, 21.5%) p=0.4041	
Sex group								
Male	100	39 (39.0%)	16	3 (18.8%)	2.080 (0.729, 5.938) p=0.1712	2.770 (0.741, 10.352) p=0.1297	20.3% (-1.1%, 41.6%) p=0.0634	0.0049*
Female	44	14 (31.8%)	8	6 (75.0%)	0.424 (0.235, 0.765) p=0.0043	0.156 (0.028, 0.870) p=0.0341	-43.2% (-76.2%, -10.2%) p=0.0104	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:58:06

TABLE 2.6.7.2: Binary Outcome Analysis: COMPASS 31 pupillomotor with ≥ 0.75 points deterioration from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population
Table page 2 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Race group								
white	112	38 (33.9%)	19	7 (36.8%)	0.921 (0.484, 1.752) p=0.8017	0.880 (0.320, 2.419) p=0.8048	-2.9% (-26.3%, 20.5%) p=0.8072	0.9722
other	30	14 (46.7%)	4	2 (50.0%)	0.933 (0.326, 2.672) p=0.8977	0.875 (0.109, 7.054) p=0.9002	-3.3% (-55.5%, 48.8%) p=0.9003	
Region group								
North-America	21	12 (57.1%)	5	2 (40.0%)	1.429 (0.459, 4.447) p=0.5382	2.000 (0.274, 14.587) p=0.4942	17.1% (-30.7%, 65.0%) p=0.4828	0.2917
Europe	54	17 (31.5%)	10	2 (20.0%)	1.574 (0.429, 5.779) p=0.4942	1.838 (0.352, 9.593) p=0.4704	11.5% (-16.2%, 39.2%) p=0.4168	
Rest of World	69	24 (34.8%)	9	5 (55.6%)	0.626 (0.321, 1.221) p=0.1693	0.427 (0.105, 1.739) p=0.2348	-20.8% (-55.1%, 13.6%) p=0.2360	
Weight group								
< 65 kg	52	17 (32.7%)	4	3 (75.0%)	0.436 (0.219, 0.867) p=0.0179	0.162 (0.016, 1.674) p=0.1266	-42.3% (-86.6%, 2.0%) p=0.0613	0.0701
$\geq$ 65 kg	89	36 (40.4%)	19	6 (31.6%)	1.281 (0.631, 2.601) p=0.4933	1.472 (0.512, 4.230) p=0.4732	8.9% (-14.4%, 32.1%) p=0.4547	

Notes:
Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.
[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.
[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.
All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.
Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.
N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:58:06

TABLE 2.6.7.2: Binary Outcome Analysis: COMPASS 31 pupillomotor with ≥ 0.75 points deterioration from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population
Table page 3 of 5.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
NIS at baseline group									
< 50	87	33 (37.9%)	17	7 (41.2%)	0.921 (0.491, 1.727) p=0.7979	0.873 (0.303, 2.516) p=0.8015	-3.2% (-28.8%, 22.3%) p=0.8032	0.6685	
>=50	57	20 (35.1%)	7	2 (28.6%)	1.228 (0.361, 4.174) p=0.7420	1.351 (0.240, 7.605) p=0.7327	6.5% (-29.2%, 42.2%) p=0.7204		
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	35 (35.0%)	15	7 (46.7%)	0.750 (0.410, 1.371) p=0.3500	0.615 (0.206, 1.838) p=0.3846	-11.7% (-38.6%, 15.3%) p=0.3957	0.1655	
no	44	18 (40.9%)	9	2 (22.2%)	1.841 (0.516, 6.574) p=0.3474	2.423 (0.450, 13.033) p=0.3025	18.7% (-12.1%, 49.5%) p=0.2344		
V30M Mutation group									
yes	85	31 (36.5%)	16	6 (37.5%)	0.973 (0.487, 1.943) p=0.9372	0.957 (0.317, 2.887) p=0.9375	-1.0% (-26.9%, 24.8%) p=0.9378	0.9713	
no	59	22 (37.3%)	8	3 (37.5%)	0.994 (0.383, 2.581) p=0.9907	0.991 (0.216, 4.556) p=0.9907	-0.2% (-36.0%, 35.5%) p=0.9907		

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:58:07

TABLE 2.6.7.2: Binary Outcome Analysis: COMPASS 31 pupillomotor with ≥ 0.75 points deterioration from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population
Table page 4 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Disease Stage group								
Stage 1	115	41 (35.7%)	18	7 (38.9%)	0.917 (0.489, 1.720) p=0.7866	0.871 (0.313, 2.418) p=0.7904	-3.2% (-27.4%, 20.9%) p=0.7929	0.6530
Stage 2	29	12 (41.4%)	6	2 (33.3%)	1.241 (0.370, 4.170) p=0.7265	1.412 (0.222, 8.990) p=0.7150	8.0% (-33.7%, 49.8%) p=0.7057	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL								
yes	100	35 (35.0%)	15	7 (46.7%)	0.750 (0.410, 1.371) p=0.3500	0.615 (0.206, 1.838) p=0.3846	-11.7% (-38.6%, 15.3%) p=0.3957	0.1655
no	44	18 (40.9%)	9	2 (22.2%)	1.841 (0.516, 6.574) p=0.3474	2.423 (0.450, 13.033) p=0.3025	18.7% (-12.1%, 49.5%) p=0.2344	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis								
yes	39	14 (35.9%)	7	2 (28.6%)	1.256 (0.362, 4.360) p=0.7192	1.400 (0.240, 8.182) p=0.7088	7.3% (-29.4%, 44.0%) p=0.6956	0.6230
no	105	39 (37.1%)	17	7 (41.2%)	0.902 (0.485, 1.677) p=0.7446	0.844 (0.297, 2.398) p=0.7504	-4.0% (-29.2%, 21.1%) p=0.7533	

Notes:
Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.
[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.
[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.
All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.
Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.
N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:58:07

TABLE 2.6.7.2: Binary Outcome Analysis: COMPASS 31 pupillomotor with ≥ 0.75 points deterioration from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population
Table page 5 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Cardiomyopathy								
yes	49	18 (36.7%)	9	2 (22.2%)	1.653 (0.461, 5.923) p=0.4402	2.032 (0.381, 10.854) p=0.4068	14.5% (-15.8%, 44.8%) p=0.3483	0.2593
no	95	35 (36.8%)	15	7 (46.7%)	0.789 (0.433, 1.441) p=0.4413	0.667 (0.223, 1.996) p=0.4687	-9.8% (-36.9%, 17.2%) p=0.4765	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:58:07

TABLE 2.6.7.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 pupillomotor - ITT (as randomized) Population

Table page 1 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Overall					
Baseline value					
n	143	24			
Mean (SD)	3.4 (3.4)	3.9 (3.4)			
Actual value at week 37					
n	141	21			
Mean (SD)	3.2 (3.1)	4.3 (4.0)			
Change from baseline at week 37					
n	140	21			
Mean (SD)	-0.10 (2.72)	0.24 (2.93)			
LS mean change (SE):	-0.07 (0.25)	0.53 (0.55)	-0.61 (-1.75 ; 0.54)	-0.20 (-0.67, 0.26)	-
p-value			0.2965		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:58:09

TABLE 2.6.7.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 pupillomotor - ITT (as randomized) Population

Table page 2 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Age group					
< 65 years					
Baseline value					
n	99	16			
Mean (SD)	3.8 (3.6)	3.6 (3.8)			
Actual value at week 37					
n	98	14			
Mean (SD)	3.3 (3.0)	3.6 (4.1)			
Change from baseline at week 37					
n	97	14			
Mean (SD)	-0.29 (2.94)	-0.21 (3.26)			
LS mean change (SE):	-0.29 (0.28)	-0.21 (0.73)	-0.07 (-1.62 ; 1.48)	-0.03 (-0.59, 0.54)	0.5874
p-value			0.9246		
>= 65 years					
Baseline value					
n	44	8			
Mean (SD)	2.6 (2.9)	4.5 (2.6)			
Actual value at week 37					
n	43	7			
Mean (SD)	3.0 (3.2)	5.9 (3.8)			
Change from baseline at week 37					
n	43	7			
Mean (SD)	0.33 (2.12)	1.14 (2.04)			
LS mean change (SE):	0.33 (0.42)	1.14 (1.04)	-0.82 (-3.03 ; 1.39)	-0.29 (-1.11, 0.53)	-
p-value			0.4661		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:58:09

TABLE 2.6.7.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 pupillomotor - ITT (as randomized) Population

Table page 3 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Sex group					
Male					
Baseline value					
n	100	16			
Mean (SD)	3.1 (3.2)	2.9 (2.4)			
Actual value at week 37					
n	98	13			
Mean (SD)	2.9 (2.8)	2.6 (3.0)			
Change from baseline at week 37					
n	98	13			
Mean (SD)	-0.09 (2.68)	-0.31 (2.69)			
LS mean change (SE):	-0.09 (0.28)	-0.31 (0.76)	0.22 (-1.39 ; 1.82)	0.08 (-0.51, 0.66)	0.2771
p-value			0.7911		
Female					
Baseline value					
n	43	8			
Mean (SD)	4.2 (3.9)	6.0 (4.2)			
Actual value at week 37					
n	43	8			
Mean (SD)	4.1 (3.5)	7.1 (4.0)			
Change from baseline at week 37					
n	42	8			
Mean (SD)	-0.12 (2.86)	1.13 (3.27)			
LS mean change (SE):	-0.12 (0.43)	1.13 (0.97)	-1.24 (-3.34 ; 0.86)	-0.44 (-1.23, 0.34)	-
p-value			0.2437		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:58:09

TABLE 2.6.7.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 pupillomotor - ITT (as randomized) Population

Table page 4 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Race group					
white					
Baseline value					
n	111	19			
Mean (SD)	3.7 (3.5)	4.1 (3.5)			
Actual value at week 37					
n	109	17			
Mean (SD)	3.3 (3.1)	4.5 (4.0)			
Change from baseline at week 37					
n	108	17			
Mean (SD)	-0.29 (2.74)	0.24 (2.84)			
LS mean change (SE):	-0.29 (0.26)	0.24 (0.66)	-0.52 (-1.93 ; 0.89)	-0.19 (-0.71, 0.33)	0.6202
p-value			0.4657		
other					
Baseline value					
n	30	4			
Mean (SD)	2.2 (3.1)	3.3 (3.8)			
Actual value at week 37					
n	30	4			
Mean (SD)	2.7 (2.8)	3.5 (4.5)			
Change from baseline at week 37					
n	30	4			
Mean (SD)	0.53 (2.53)	0.25 (3.77)			
LS mean change (SE):	0.53 (0.50)	0.25 (1.37)	0.28 (-2.59 ; 3.16)	0.10 (-0.98, 1.19)	-
p-value			0.8461		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:58:09

TABLE 2.6.7.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 pupillomotor - ITT (as randomized) Population

Table page 5 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Region group					
North-America					
Baseline value					
n	21	5			
Mean (SD)	4.1 (4.4)	4.6 (3.2)			
Actual value at week 37					
n	21	5			
Mean (SD)	4.8 (3.5)	5.2 (3.9)			
Change from baseline at week 37					
n	21	5			
Mean (SD)	0.67 (2.18)	0.60 (0.89)			
LS mean change (SE):	0.67 (0.60)	0.60 (1.24)	0.07 (-2.65 ; 2.79)	0.02 (-1.00, 1.05)	0.9323
p-value			0.9614		
Europe					
Baseline value					
n	54	10			
Mean (SD)	3.6 (3.3)	2.2 (2.0)			
Actual value at week 37					
n	52	7			
Mean (SD)	3.2 (2.8)	2.3 (2.4)			
Change from baseline at week 37					
n	52	7			
Mean (SD)	-0.29 (2.63)	0.29 (2.98)			
LS mean change (SE):	-0.29 (0.38)	0.29 (1.05)	-0.57 (-2.77 ; 1.63)	-0.20 (-1.01, 0.60)	-
p-value			0.6070		
Rest of World					
Baseline value					
n	68	9			
Mean (SD)	3.1 (3.2)	5.4 (4.1)			
Actual value at week 37					
n	68	9			
Mean (SD)	2.8 (3.1)	5.4 (4.8)			
Change from baseline at week 37					
n	67	9			
Mean (SD)	-0.19 (2.93)	0.00 (3.77)			
LS mean change (SE):	-0.19 (0.34)	0.00 (0.92)	-0.19 (-2.13 ; 1.75)	-0.07 (-0.78, 0.64)	-
p-value			0.8437		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:58:09

TABLE 2.6.7.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 pupillomotor - ITT (as randomized) Population

Table page 6 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Weight group					
< 65 kg					
Baseline value					
n	51	4			
Mean (SD)	4.0 (4.0)	2.0 (3.4)			
Actual value at week 37					
n	51	3			
Mean (SD)	3.5 (3.1)	5.7 (2.1)			
Change from baseline at week 37					
n	50	3			
Mean (SD)	-0.28 (2.57)	3.00 (2.00)			
LS mean change (SE):	-0.28 (0.39)	3.00 (1.58)	-3.28 (-6.50 ; -0.06)	-1.18 (-2.40, 0.04)	0.0640
p-value			0.0457		
>= 65 kg					
Baseline value					
n	89	19			
Mean (SD)	3.1 (3.1)	4.3 (3.4)			
Actual value at week 37					
n	87	17			
Mean (SD)	3.1 (3.1)	4.4 (4.3)			
Change from baseline at week 37					
n	87	17			
Mean (SD)	0.05 (2.84)	0.00 (2.76)			
LS mean change (SE):	0.05 (0.29)	0.00 (0.66)	0.05 (-1.39 ; 1.48)	0.02 (-0.51, 0.54)	-
p-value			0.9496		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:58:09

TABLE 2.6.7.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 pupillomotor - ITT (as randomized) Population

Table page 7 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by NIS at baseline group					
< 50					
Baseline value					
n	87	17			
Mean (SD)	3.9 (3.6)	4.2 (3.6)			
Actual value at week 37					
n	86	14			
Mean (SD)	3.8 (3.2)	5.1 (4.0)			
Change from baseline at week 37					
n	86	14			
Mean (SD)	-0.16 (2.83)	0.57 (2.85)			
LS mean change (SE):	-0.16 (0.30)	0.57 (0.74)	-0.73 (-2.31 ; 0.84)	-0.26 (-0.84, 0.31)	0.3956
p-value			0.3576		
>=50					
Baseline value					
n	56	7			
Mean (SD)	2.7 (3.0)	3.3 (3.0)			
Actual value at week 37					
n	55	7			
Mean (SD)	2.4 (2.7)	2.9 (3.8)			
Change from baseline at week 37					
n	54	7			
Mean (SD)	0.00 (2.57)	-0.43 (3.21)			
LS mean change (SE):	-0.00 (0.38)	-0.43 (1.04)	0.43 (-1.76 ; 2.62)	0.15 (-0.65, 0.96)	-
p-value			0.6997		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:58:10

TABLE 2.6.7.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 pupillomotor - ITT (as randomized) Population

Table page 8 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Previous treatment with Tetramer Stabilizer group					
yes					
Baseline value					
n	99	15			
Mean (SD)	3.3 (3.1)	4.5 (3.2)			
Actual value at week 37					
n	99	12			
Mean (SD)	3.0 (2.8)	6.1 (3.9)			
Change from baseline at week 37					
n	98	12			
Mean (SD)	-0.24 (2.77)	1.08 (2.71)			
LS mean change (SE):	-0.24 (0.28)	1.08 (0.79)	-1.33 (-2.98 ; 0.32)	-0.48 (-1.09, 0.13)	0.0623
p-value			0.1145		
no					
Baseline value					
n	44	9			
Mean (SD)	3.8 (4.1)	2.9 (3.5)			
Actual value at week 37					
n	42	9			
Mean (SD)	3.9 (3.6)	2.0 (2.9)			
Change from baseline at week 37					
n	42	9			
Mean (SD)	0.24 (2.62)	-0.89 (2.98)			
LS mean change (SE):	0.24 (0.42)	-0.89 (0.91)	1.13 (-0.86 ; 3.11)	0.41 (-0.34, 1.15)	-
p-value			0.2639		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:58:10

TABLE 2.6.7.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 pupillomotor - ITT (as randomized) Population

Table page 9 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by V30M Mutation group					
yes					
Baseline value					
n	84	16			
Mean (SD)	3.2 (3.2)	4.1 (3.5)			
Actual value at week 37					
n	83	13			
Mean (SD)	2.9 (3.0)	5.1 (4.1)			
Change from baseline at week 37					
n	82	13			
Mean (SD)	-0.26 (2.88)	0.62 (3.07)			
LS mean change (SE):	-0.26 (0.30)	0.62 (0.76)	-0.87 (-2.50 ; 0.75)	-0.31 (-0.91, 0.28)	0.3040
p-value			0.2912		
no					
Baseline value					
n	59	8			
Mean (SD)	3.8 (3.8)	3.5 (3.3)			
Actual value at week 37					
n	58	8			
Mean (SD)	3.7 (3.1)	3.1 (3.8)			
Change from baseline at week 37					
n	58	8			
Mean (SD)	0.12 (2.49)	-0.38 (2.77)			
LS mean change (SE):	0.12 (0.36)	-0.37 (0.97)	0.50 (-1.56 ; 2.55)	0.18 (-0.58, 0.93)	-
p-value			0.6341		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:58:10

TABLE 2.6.7.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 pupillomotor - ITT (as randomized) Population

Table page 10 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Disease Stage group					
Stage 1					
Baseline value					
n	114	18			
Mean (SD)	3.6 (3.5)	4.1 (3.6)			
Actual value at week 37					
n	113	16			
Mean (SD)	3.3 (3.0)	4.6 (4.0)			
Change from baseline at week 37					
n	112	16			
Mean (SD)	-0.25 (2.85)	0.31 (2.80)			
LS mean change (SE):	-0.25 (0.26)	0.31 (0.69)	-0.56 (-2.02 ; 0.89)	-0.20 (-0.73, 0.33)	0.4871
p-value			0.4456		
Stage 2					
Baseline value					
n	29	6			
Mean (SD)	2.7 (3.0)	3.3 (2.7)			
Actual value at week 37					
n	28	5			
Mean (SD)	3.0 (3.3)	3.4 (4.4)			
Change from baseline at week 37					
n	28	5			
Mean (SD)	0.50 (2.08)	0.00 (3.67)			
LS mean change (SE):	0.50 (0.52)	-0.00 (1.23)	0.50 (-2.14 ; 3.14)	0.18 (-0.81, 1.17)	-
p-value			0.7088		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:58:10

TABLE 2.6.7.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 pupillomotor - ITT (as randomized) Population

Table page 11 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL					
yes					
Baseline value					
n	99	15			
Mean (SD)	3.3 (3.1)	4.5 (3.2)			
Actual value at week 37					
n	99	12			
Mean (SD)	3.0 (2.8)	6.1 (3.9)			
Change from baseline at week 37					
n	98	12			
Mean (SD)	-0.24 (2.77)	1.08 (2.71)			
LS mean change (SE):	-0.24 (0.28)	1.08 (0.79)	-1.33 (-2.98 ; 0.32)	-0.48 (-1.09, 0.13)	0.0623
p-value			0.1145		
no					
Baseline value					
n	44	9			
Mean (SD)	3.8 (4.1)	2.9 (3.5)			
Actual value at week 37					
n	42	9			
Mean (SD)	3.9 (3.6)	2.0 (2.9)			
Change from baseline at week 37					
n	42	9			
Mean (SD)	0.24 (2.62)	-0.89 (2.98)			
LS mean change (SE):	0.24 (0.42)	-0.89 (0.91)	1.13 (-0.86 ; 3.11)	0.41 (-0.34, 1.15)	-
p-value			0.2639		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:58:10

TABLE 2.6.7.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 pupillomotor - ITT (as randomized) Population

Table page 12 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTENSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis					
yes					
Baseline value					
n	39	7			
Mean (SD)	4.1 (4.0)	3.4 (2.4)			
Actual value at week 37					
n	38	7			
Mean (SD)	3.7 (3.3)	3.1 (3.7)			
Change from baseline at week 37					
n	38	7			
Mean (SD)	-0.16 (2.84)	-0.29 (3.30)			
LS mean change (SE):	-0.16 (0.45)	-0.29 (1.04)	0.13 (-2.12 ; 2.37)	0.05 (-0.78, 0.87)	0.6103
p-value			0.9106		
no					
Baseline value					
n	104	17			
Mean (SD)	3.2 (3.2)	4.1 (3.7)			
Actual value at week 37					
n	103	14			
Mean (SD)	3.1 (3.0)	4.9 (4.2)			
Change from baseline at week 37					
n	102	14			
Mean (SD)	-0.08 (2.69)	0.50 (2.82)			
LS mean change (SE):	-0.08 (0.27)	0.50 (0.74)	-0.58 (-2.13 ; 0.98)	-0.21 (-0.77, 0.36)	-
p-value			0.4639		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:58:10

TABLE 2.6.7.3: Change from baseline (ANCOVA) in COMPASS 31 pupillomotor - ITT (as randomized) Population

Table page 13 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Cardiomyopathy					
yes					
Baseline value					
n	49	9			
Mean (SD)	4.2 (3.8)	3.4 (2.2)			
Actual value at week 37					
n	48	8			
Mean (SD)	3.8 (3.4)	2.8 (3.6)			
Change from baseline at week 37					
n	48	8			
Mean (SD)	-0.19 (2.87)	-0.50 (3.12)			
LS mean change (SE):	-0.19 (0.40)	-0.50 (0.98)	0.31 (-1.77 ; 2.39)	0.11 (-0.65, 0.88)	0.4282
p-value			0.7671		
no					
Baseline value					
n	94	15			
Mean (SD)	3.0 (3.2)	4.2 (3.9)			
Actual value at week 37					
n	93	13			
Mean (SD)	2.9 (2.9)	5.3 (4.1)			
Change from baseline at week 37					
n	92	13			
Mean (SD)	-0.05 (2.66)	0.69 (2.84)			
LS mean change (SE):	-0.05 (0.29)	0.69 (0.77)	-0.75 (-2.36 ; 0.87)	-0.27 (-0.86, 0.32)	-
p-value			0.3624		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:58:10

TABLE 2.7.1: Binary Outcome Analysis: Any hospitalization from Baseline to Week 37 - ITT (as randomized) Population

Table page 1 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Overall								
ITT (as randomized) Population	144	3 (2.1%)	24	1 (4.2%)	0.500 (0.054, 4.611) p=0.5408	0.489 (0.049, 4.909) p=0.5434	-2.1% (-10.4%, 6.2%) p=0.6239	--
Age group								
< 65 years	100	1 (1.0%)	16	0 (0.0%)	0.505* (0.021, 11.891) p=0.6716	0.497* (0.019, 12.737) p=0.6730	3.3% (-46.1%, 52.6%) p=0.8971	0.5719
>= 65 years	44	2 (4.5%)	8	1 (12.5%)	0.364 (0.037, 3.552) p=0.3843	0.333 (0.027, 4.186) p=0.3948	-7.6% (-34.7%, 19.6%) p=0.5840	
Sex group								
Male	100	2 (2.0%)	16	1 (6.3%)	0.320 (0.031, 3.328) p=0.3402	0.306 (0.026, 3.587) p=0.3458	-4.2% (-16.4%, 7.9%) p=0.4938	0.8496
Female	44	1 (2.3%)	8	0 (0.0%)	0.600* (0.027, 13.582) p=0.7483	0.586* (0.022, 15.640) p=0.7499	2.3% (-67.2%, 71.7%) p=0.9488	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Tuesday, October 22, 2024 at 7:33:09

TABLE 2.7.1: Binary Outcome Analysis: Any hospitalization from Baseline to Week 37 - ITT (as randomized) Population

Table page 2 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Race group								
white	112	2 (1.8%)	19	0 (0.0%)	0.885* (0.044, 17.755) p=0.9363	0.882* (0.041, 19.089) p=0.9364	4.1% (-41.2%, 49.3%) p=0.8604	0.4728
other	30	0 (0.0%)	4	0 (0.0%)	0.161* (0.004, 7.242) p=0.3472	0.148* (0.003, 8.409) p=0.3536	-0.0% (-104.3%, 104.3%) p=1.0000	
Region group								
North-America	21	0 (0.0%)	5	0 (0.0%)	0.273* (0.006, 12.370) p=0.5044	0.256* (0.005, 14.396) p=0.5073	0.0% (-97.5%, 97.5%) p=1.0000	0.8573
Europe	54	1 (1.9%)	10	1 (10.0%)	0.185 (0.013, 2.724) p=0.2189	0.170 (0.010, 2.967) p=0.2244	-7.8% (-30.8%, 15.2%) p=0.5058	
Rest of World	69	2 (2.9%)	9	0 (0.0%)	0.714* (0.037, 13.828) p=0.8239	0.704* (0.031, 15.800) p=0.8248	5.2% (-60.5%, 70.8%) p=0.8778	
Weight group								
< 65 kg	52	1 (1.9%)	4	0 (0.0%)	0.283* (0.013, 6.075) p=0.4198	0.262* (0.009, 7.416) p=0.4324	1.9% (-8.4%, 12.2%) p=0.7138	0.8194
>= 65 kg	89	1 (1.1%)	19	1 (5.3%)	0.213 (0.014, 3.264) p=0.2671	0.205 (0.012, 3.424) p=0.2697	-4.1% (-14.4%, 6.1%) p=0.4298	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Tuesday, October 22, 2024 at 7:33:09

TABLE 2.7.1: Binary Outcome Analysis: Any hospitalization from Baseline to Week 37 - ITT (as randomized) Population

Table page 3 of 5.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
NIS at baseline group									
< 50	87	2 (2.3%)	17	1 (5.9%)	0.391 (0.038, 4.071) p=0.4320	0.376 (0.032, 4.403) p=0.4362	-3.6% (-15.2%, 8.0%) p=0.5455	0.9931	
>=50	57	1 (1.8%)	7	0 (0.0%)	0.414* (0.018, 9.316) p=0.5786	0.398* (0.015, 10.690) p=0.5833	1.8% (-72.4%, 75.9%) p=0.9630		
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	2 (2.0%)	15	1 (6.7%)	0.300 (0.029, 3.109) p=0.3129	0.286 (0.024, 3.361) p=0.3192	-4.7% (-17.6%, 8.3%) p=0.4789	0.7712	
no	44	1 (2.3%)	9	0 (0.0%)	0.667* (0.029, 15.195) p=0.7994	0.655* (0.025, 17.354) p=0.8003	2.3% (-67.7%, 72.3%) p=0.9492		
V30M Mutation group									
yes	85	2 (2.4%)	16	1 (6.3%)	0.376 (0.036, 3.909) p=0.4133	0.361 (0.031, 4.242) p=0.4180	-3.9% (-16.2%, 8.4%) p=0.5343	0.9345	
no	59	1 (1.7%)	8	0 (0.0%)	0.450* (0.020, 10.221) p=0.6163	0.436* (0.016, 11.590) p=0.6196	1.7% (-67.7%, 71.1%) p=0.9618		

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Tuesday, October 22, 2024 at 7:33:09

TABLE 2.7.1: Binary Outcome Analysis: Any hospitalization from Baseline to Week 37 - ITT (as randomized) Population

Table page 4 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Disease Stage group								
Stage 1	115	2 (1.7%)	18	0 (0.0%)	0.819* (0.041, 16.406) p=0.8961	0.815* (0.038, 17.660) p=0.8962	4.0% (-42.5%, 50.5%) p=0.8656	0.3375
Stage 2	29	1 (3.4%)	6	1 (16.7%)	0.207 (0.015, 2.867) p=0.2401	0.179 (0.010, 3.346) p=0.2492	-12.6% (-46.4%, 21.2%) p=0.4643	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL								
yes	100	2 (2.0%)	15	1 (6.7%)	0.300 (0.029, 3.109) p=0.3129	0.286 (0.024, 3.361) p=0.3192	-4.7% (-17.6%, 8.3%) p=0.4789	0.7712
no	44	1 (2.3%)	9	0 (0.0%)	0.667* (0.029, 15.195) p=0.7994	0.655* (0.025, 17.354) p=0.8003	2.3% (-67.7%, 72.3%) p=0.9492	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis								
yes	39	2 (5.1%)	7	0 (0.0%)	1.000* (0.053, 18.915) p=1.0000	1.000* (0.043, 23.010) p=1.0000	7.3% (-67.4%, 82.0%) p=0.8482	0.6894
no	105	1 (1.0%)	17	1 (5.9%)	0.162 (0.011, 2.468) p=0.1902	0.154 (0.009, 2.585) p=0.1935	-4.8% (-20.8%, 11.2%) p=0.5555	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Tuesday, October 22, 2024 at 7:33:09

TABLE 2.7.1: Binary Outcome Analysis: Any hospitalization from Baseline to Week 37 - ITT (as randomized) Population

Table page 5 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Cardiomyopathy								
yes	49	2 (4.1%)	9	0 (0.0%)	1.000* (0.052, 19.288) p=1.0000	1.000* (0.044, 22.539) p=1.0000	4.1% (-49.5%, 57.7%) p=0.8814	0.6049
no	95	1 (1.1%)	15	1 (6.7%)	0.158 (0.010, 2.392) p=0.1831	0.149 (0.009, 2.519) p=0.1869	-5.6% (-18.4%, 7.2%) p=0.3896	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR:

Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Tuesday, October 22, 2024 at 7:33:10

TABLE 2.7.2: Binary Outcome Analysis: Hospitalization with cardiovascular events from Baseline to Week 37 - ITT (as randomized) Population

Table page 1 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Overall								
ITT (as randomized) Population	144	1 (0.7%)	24	0 (0.0%)	0.517* (0.022, 12.343) p=0.6838	0.512* (0.020, 12.937) p=0.6846	0.7% (-0.7%, 2.1%) p=0.3156	--
Age group								
< 65 years	100	0 (0.0%)	16	0 (0.0%)	0.168* (0.003, 8.201) p=0.3688	0.164* (0.003, 8.564) p=0.3705	0.0% (-52.8%, 52.8%) p=1.0000	0.9864
>= 65 years	44	1 (2.3%)	8	0 (0.0%)	0.600* (0.027, 13.582) p=0.7483	0.586* (0.022, 15.640) p=0.7499	4.5% (-65.3%, 74.4%) p=0.8985	
Sex group								
Male	100	1 (1.0%)	16	0 (0.0%)	0.505* (0.021, 11.891) p=0.6716	0.497* (0.019, 12.737) p=0.6730	3.3% (-46.1%, 52.6%) p=0.8971	0.7204
Female	44	0 (0.0%)	8	0 (0.0%)	0.200* (0.004, 9.437) p=0.4131	0.191* (0.004, 10.304) p=0.4159	-0.0% (-75.3%, 75.3%) p=1.0000	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Tuesday, October 22, 2024 at 7:33:14

TABLE 2.7.2: Binary Outcome Analysis: Hospitalization with cardiovascular events from Baseline to Week 37 - ITT (as randomized) Population

Table page 2 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Race group								
white	112	1 (0.9%)	19	0 (0.0%)	0.531* (0.022, 12.579) p=0.6951	0.525* (0.021, 13.351) p=0.6961	3.1% (-42.2%, 48.5%) p=0.8920	0.5297
other	30	0 (0.0%)	4	0 (0.0%)	0.161* (0.004, 7.242) p=0.3472	0.148* (0.003, 8.409) p=0.3536	-0.0% (-104.3%, 104.3%) p=1.0000	
Region group								
North-America	21	0 (0.0%)	5	0 (0.0%)	0.273* (0.006, 12.370) p=0.5044	0.256* (0.005, 14.396) p=0.5073	0.0% (-97.5%, 97.5%) p=1.0000	0.9700
Europe	54	0 (0.0%)	10	0 (0.0%)	0.200* (0.004, 9.551) p=0.4145	0.193* (0.004, 10.261) p=0.4168	0.0% (-67.5%, 67.5%) p=1.0000	
Rest of World	69	1 (1.4%)	9	0 (0.0%)	0.429* (0.019, 9.816) p=0.5959	0.416* (0.016, 10.966) p=0.5994	3.7% (-62.0%, 69.4%) p=0.9115	
Weight group								
< 65 kg	52	0 (0.0%)	4	0 (0.0%)	0.094* (0.002, 4.264) p=0.2247	0.086* (0.002, 4.853) p=0.2329	0.0% (-101.7%, 101.7%) p=1.0000	0.4536
>= 65 kg	89	1 (1.1%)	19	0 (0.0%)	0.667* (0.028, 15.772) p=0.8017	0.661* (0.026, 16.844) p=0.8021	3.4% (-42.0%, 48.8%) p=0.8837	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Tuesday, October 22, 2024 at 7:33:14

TABLE 2.7.2: Binary Outcome Analysis: Hospitalization with cardiovascular events from Baseline to Week 37 - ITT (as randomized) Population

Table page 3 of 5.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
NIS at baseline group									
< 50	87	1 (1.1%)	17	0 (0.0%)	0.614* (0.026, 14.467) p=0.7620	0.607* (0.024, 15.522) p=0.7627	3.4% (-44.5%, 51.4%) p=0.8889	0.6166	
>=50	57	0 (0.0%)	7	0 (0.0%)	0.138* (0.003, 6.479) p=0.3132	0.130* (0.002, 7.073) p=0.3174	-0.0% (-78.5%, 78.5%) p=1.0000		
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	0 (0.0%)	15	0 (0.0%)	0.158* (0.003, 7.704) p=0.3525	0.154* (0.003, 8.060) p=0.3544	-0.0% (-54.3%, 54.3%) p=1.0000	0.9185	
no	44	1 (2.3%)	9	0 (0.0%)	0.667* (0.029, 15.195) p=0.7994	0.655* (0.025, 17.354) p=0.8003	4.5% (-61.3%, 70.4%) p=0.8925		
V30M Mutation group									
yes	85	0 (0.0%)	16	0 (0.0%)	0.198* (0.004, 9.623) p=0.4135	0.193* (0.004, 10.075) p=0.4149	0.0% (-53.4%, 53.4%) p=1.0000	0.9322	
no	59	1 (1.7%)	8	0 (0.0%)	0.450* (0.020, 10.221) p=0.6163	0.436* (0.016, 11.590) p=0.6196	4.0% (-65.7%, 73.7%) p=0.9110		

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Tuesday, October 22, 2024 at 7:33:14

TABLE 2.7.2: Binary Outcome Analysis: Hospitalization with cardiovascular events from Baseline to Week 37 - ITT (as randomized) Population

Table page 4 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Disease Stage group								
Stage 1	115	1 (0.9%)	18	0 (0.0%)	0.491* (0.021, 11.624) p=0.6598	0.485* (0.019, 12.353) p=0.6611	3.1% (-43.4%, 49.7%) p=0.8956	0.6646
Stage 2	29	0 (0.0%)	6	0 (0.0%)	0.233* (0.005, 10.776) p=0.4567	0.220* (0.004, 12.162) p=0.4598	-0.0% (-87.9%, 87.9%) p=1.0000	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL								
yes	100	0 (0.0%)	15	0 (0.0%)	0.158* (0.003, 7.704) p=0.3525	0.154* (0.003, 8.060) p=0.3544	-0.0% (-54.3%, 54.3%) p=1.0000	0.9185
no	44	1 (2.3%)	9	0 (0.0%)	0.667* (0.029, 15.195) p=0.7994	0.655* (0.025, 17.354) p=0.8003	4.5% (-61.3%, 70.4%) p=0.8925	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis								
yes	39	1 (2.6%)	7	0 (0.0%)	0.600* (0.027, 13.443) p=0.7475	0.584* (0.022, 15.763) p=0.7493	4.8% (-69.8%, 79.5%) p=0.8991	0.9779
no	105	0 (0.0%)	17	0 (0.0%)	0.170* (0.003, 8.289) p=0.3714	0.166* (0.003, 8.636) p=0.3730	-0.0% (-51.2%, 51.2%) p=1.0000	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Tuesday, October 22, 2024 at 7:33:14

TABLE 2.7.2: Binary Outcome Analysis: Hospitalization with cardiovascular events from Baseline to Week 37 - ITT (as randomized) Population

Table page 5 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Cardiomyopathy								
yes	49	1 (2.0%)	9	0 (0.0%)	0.600* (0.026, 13.694) p=0.7489	0.588* (0.022, 15.543) p=0.7504	4.3% (-61.5%, 70.1%) p=0.8978	0.9497
no	95	0 (0.0%)	15	0 (0.0%)	0.167* (0.003, 8.103) p=0.3659	0.162* (0.003, 8.484) p=0.3677	-0.0% (-54.5%, 54.5%) p=1.0000	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR:

Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Tuesday, October 22, 2024 at 7:33:15

TABLE 2.8.1: Binary Outcome Analysis: EQ-5D VAS achieving >=15 points improvement from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population

Table page 1 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Overall								
ITT (as randomized) Population	144	24 (16.7%)	24	2 (8.3%)	2.000* (0.505, 7.920) p=0.3236	2.645 (0.525, 13.334) p=0.2387	8.3%* (-4.3%, 21.0%) p=0.1957	--
Age group								
< 65 years	100	16 (16.0%)	16	1 (6.3%)	2.560 (0.364, 17.996) p=0.3448	2.857 (0.352, 23.184) p=0.3257	9.8% (-4.1%, 23.6%) p=0.1682	0.7959
>= 65 years	44	8 (18.2%)	8	1 (12.5%)	1.455 (0.210, 10.097) p=0.7047	1.556 (0.167, 14.480) p=0.6979	5.7% (-19.9%, 31.3%) p=0.6635	
Sex group								
Male	100	15 (15.0%)	16	2 (12.5%)	1.200 (0.303, 4.759) p=0.7954	1.235 (0.254, 5.997) p=0.7932	2.4% (-17.3%, 22.1%) p=0.8127	0.3516
Female	44	9 (20.5%)	8	0 (0.0%)	3.800* (0.242, 59.578) p=0.3418	4.549* (0.240, 86.110) p=0.3126	21.9% (-48.5%, 92.3%) p=0.5423	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:56:30

TABLE 2.8.1: Binary Outcome Analysis: EQ-5D VAS achieving >=15 points improvement from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population

Table page 2 of 5.

EPLONTERSEN			INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Race group								
white	112	21 (18.8%)	19	2 (10.5%)	1.781 (0.454, 6.985) p=0.4076	1.962 (0.420, 9.150) p=0.3912	8.2% (-7.4%, 23.8%) p=0.3008	0.6324
other	30	3 (10.0%)	4	0 (0.0%)	1.129* (0.068, 18.727) p=0.9325	1.145* (0.050, 26.105) p=0.9322	10.0% (-5.6%, 25.6%) p=0.2083	
Region group								
North-America	21	5 (23.8%)	5	1 (20.0%)	1.190 (0.176, 8.061) p=0.8582	1.250 (0.112, 13.924) p=0.8560	3.8% (-35.7%, 43.3%) p=0.8501	0.8723
Europe	54	8 (14.8%)	10	1 (10.0%)	1.481 (0.207, 10.584) p=0.6952	1.565 (0.174, 14.100) p=0.6895	4.8% (-16.1%, 25.7%) p=0.6511	
Rest of World	69	11 (15.9%)	9	0 (0.0%)	3.286* (0.209, 51.542) p=0.3970	3.735* (0.203, 68.786) p=0.3753	15.9% (-50.0%, 81.8%) p=0.6354	
Weight group								
< 65 kg	52	8 (15.4%)	4	0 (0.0%)	1.604* (0.108, 23.882) p=0.7318	1.719* (0.085, 34.962) p=0.7245	15.4% (15.4%, 15.4%) p=.	0.9233
>= 65 kg	89	16 (18.0%)	19	2 (10.5%)	1.708 (0.428, 6.816) p=0.4485	1.863 (0.391, 8.882) p=0.4349	7.5% (7.5%, 7.5%) p=.	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR:

Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:56:30

TABLE 2.8.1: Binary Outcome Analysis: EQ-5D VAS achieving ≥15 points improvement from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population

Table page 3 of 5.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
NIS at baseline group									
< 50	87	16 (18.4%)	17	1 (5.9%)	3.126 (0.444, 22.025) p=0.2525	3.606 (0.445, 29.205) p=0.2295	12.5% (-1.3%, 26.3%) p=0.0764	0.3626	
>=50	57	8 (14.0%)	7	1 (14.3%)	0.982 (0.143, 6.735) p=0.9856	0.980 (0.104, 9.248) p=0.9856	-0.3% (-27.7%, 27.2%) p=0.9857		
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	16 (16.0%)	15	1 (6.7%)	2.400 (0.343, 16.802) p=0.3779	2.667 (0.327, 21.733) p=0.3595	9.3% (-5.2%, 23.9%) p=0.2079	0.8869	
no	44	8 (18.2%)	9	1 (11.1%)	1.636 (0.233, 11.516) p=0.6208	1.778 (0.194, 16.295) p=0.6108	7.1% (-16.4%, 30.6%) p=0.5551		
V30M Mutation group									
yes	85	18 (21.2%)	16	1 (6.3%)	3.388 (0.486, 23.614) p=0.2180	4.030 (0.498, 32.583) p=0.1912	14.9% (0.2%, 29.6%) p=0.0466	0.1819	
no	59	6 (10.2%)	8	1 (12.5%)	0.814 (0.112, 5.916) p=0.8385	0.792 (0.083, 7.586) p=0.8400	-2.3% (-26.5%, 21.8%) p=0.8502		

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:56:30

TABLE 2.8.1: Binary Outcome Analysis: EQ-5D VAS achieving ≥15 points improvement from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population

Table page 4 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Disease Stage group								
Stage 1	115	19 (16.5%)	18	2 (11.1%)	1.487 (0.378, 5.850) p=0.5702	1.583 (0.336, 7.461) p=0.5612	5.4% (-10.6%, 21.4%) p=0.5082	0.7019
Stage 2	29	5 (17.2%)	6	0 (0.0%)	2.567* (0.160, 41.195) p=0.5057	2.918* (0.142, 59.888) p=0.4873	17.2% (-76.2%, 110.7%) p=0.7175	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL								
yes	100	16 (16.0%)	15	1 (6.7%)	2.400 (0.343, 16.802) p=0.3779	2.667 (0.327, 21.733) p=0.3595	9.3% (-5.2%, 23.9%) p=0.2079	0.8869
no	44	8 (18.2%)	9	1 (11.1%)	1.636 (0.233, 11.516) p=0.6208	1.778 (0.194, 16.295) p=0.6108	7.1% (-16.4%, 30.6%) p=0.5551	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis								
yes	39	5 (12.8%)	7	0 (0.0%)	2.200* (0.135, 35.954) p=0.5802	2.391* (0.119, 48.070) p=0.5691	12.8% (-4.2%, 29.8%) p=0.1392	0.9524
no	105	19 (18.1%)	17	2 (11.8%)	1.538 (0.393, 6.016) p=0.5361	1.657 (0.349, 7.860) p=0.5249	6.3% (-10.7%, 23.3%) p=0.4653	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:56:30

TABLE 2.8.1: Binary Outcome Analysis: EQ-5D VAS achieving ≥15 points improvement from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population

Table page 5 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Cardiomyopathy								
yes	49	7 (14.3%)	9	0 (0.0%)	3.000* (0.186, 48.407) p=0.4388	3.353* (0.176, 63.924) p=0.4212	14.3% (14.3%, 14.3%) p=.	0.6955
no	95	17 (17.9%)	15	2 (13.3%)	1.342 (0.344, 5.230) p=0.6716	1.417 (0.292, 6.867) p=0.6654	4.6% (4.6%, 4.6%) p=.	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:56:30

TABLE 2.8.2: Binary Outcome Analysis: EQ-5D VAS with >=15 points deterioration from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population

Table page 1 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Overall								
ITT (as randomized) Population	144	14 (9.7%)	24	3 (12.5%)	0.591 (0.182, 1.926) p=0.3833	0.689 (0.172, 2.762) p=0.5985	-1.3% (-24.7%, 22.2%) p=0.9164	--
Age group								
< 65 years	100	9 (9.0%)	16	2 (12.5%)	0.720 (0.171, 3.034) p=0.6544	0.692 (0.135, 3.541) p=0.6588	-3.5% (-20.6%, 13.6%) p=0.6891	0.8826
>= 65 years	44	5 (11.4%)	8	1 (12.5%)	0.909 (0.122, 6.788) p=0.9260	0.897 (0.091, 8.887) p=0.9263	-1.1% (-25.9%, 23.6%) p=0.9283	
Sex group								
Male	100	7 (7.0%)	16	2 (12.5%)	0.560 (0.127, 2.461) p=0.4426	0.527 (0.099, 2.796) p=0.4517	-5.5% (-22.5%, 11.5%) p=0.5250	0.5983
Female	44	7 (15.9%)	8	1 (12.5%)	1.273 (0.180, 8.992) p=0.8090	1.324 (0.140, 12.510) p=0.8063	3.4% (-21.9%, 28.7%) p=0.7920	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:56:35

TABLE 2.8.2: Binary Outcome Analysis: EQ-5D VAS with >=15 points deterioration from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population

Table page 2 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Race group								
white	112	10 (8.9%)	19	1 (5.3%)	1.696 (0.230, 12.501) p=0.6040	1.765 (0.213, 14.641) p=0.5988	3.7% (-7.7%, 15.0%) p=0.5266	0.0571
other	30	3 (10.0%)	4	2 (50.0%)	0.200 (0.047, 0.856) p=0.0300	0.111 (0.011, 1.102) p=0.0605	-40.0% (-90.2%, 10.2%) p=0.1181	
Region group								
North-America	21	1 (4.8%)	5	0 (0.0%)	0.818* (0.038, 17.637) p=0.8981	0.805* (0.029, 22.625) p=0.8985	4.8% (4.8%, 4.8%) p=.	0.7319
Europe	54	6 (11.1%)	10	1 (10.0%)	1.111 (0.149, 8.264) p=0.9180	1.125 (0.121, 10.499) p=0.9177	1.1% (1.1%, 1.1%) p=.	
Rest of World	69	7 (10.1%)	9	2 (22.2%)	0.457 (0.111, 1.869) p=0.2756	0.395 (0.068, 2.286) p=0.2998	-12.1% (-12.1%, -12.1%) p=.	
Weight group								
< 65 kg	52	5 (9.6%)	4	0 (0.0%)	1.038* (0.067, 16.168) p=0.9789	1.042* (0.049, 22.053) p=0.9792	9.6% (9.6%, 9.6%) p=.	0.6922
>= 65 kg	89	8 (9.0%)	19	3 (15.8%)	0.569 (0.166, 1.950) p=0.3697	0.527 (0.126, 2.204) p=0.3800	-6.8% (-6.8%, -6.8%) p=.	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:56:35

TABLE 2.8.2: Binary Outcome Analysis: EQ-5D VAS with ≥15 points deterioration from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population

Table page 3 of 5.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
NIS at baseline group									
< 50	87	7 (8.0%)	17	1 (5.9%)	1.368 (0.180, 10.413) p=0.7623	1.400 (0.161, 12.175) p=0.7604	2.2% (-10.4%, 14.7%) p=0.7357	0.2761	
>=50	57	7 (12.3%)	7	2 (28.6%)	0.430 (0.110, 1.677) p=0.2241	0.350 (0.057, 2.161) p=0.2584	-16.3% (-50.8%, 18.2%) p=0.3552		
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	11 (11.0%)	15	2 (13.3%)	0.825 (0.202, 3.364) p=0.7885	0.803 (0.160, 4.040) p=0.7905	-2.3% (-20.6%, 15.9%) p=0.8023	0.8996	
no	44	3 (6.8%)	9	1 (11.1%)	0.614 (0.072, 5.250) p=0.6557	0.585 (0.054, 6.367) p=0.6601	-4.3% (-26.1%, 17.5%) p=0.7001		
V30M Mutation group									
yes	85	8 (9.4%)	16	2 (12.5%)	0.753 (0.176, 3.224) p=0.7022	0.727 (0.140, 3.790) p=0.7054	-3.1% (-20.4%, 14.3%) p=0.7272	0.9615	
no	59	6 (10.2%)	8	1 (12.5%)	0.814 (0.112, 5.916) p=0.8385	0.792 (0.083, 7.586) p=0.8400	-2.3% (-26.5%, 21.8%) p=0.8502		

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:56:35

TABLE 2.8.2: Binary Outcome Analysis: EQ-5D VAS with ≥15 points deterioration from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population

Table page 4 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Disease Stage group								
Stage 1	115	9 (7.8%)	18	1 (5.6%)	1.409 (0.190, 10.465) p=0.7377	1.443 (0.172, 12.128) p=0.7354	2.3% (-9.4%, 13.9%) p=0.7028	0.3567
Stage 2	29	5 (17.2%)	6	2 (33.3%)	0.517 (0.130, 2.065) p=0.3506	0.417 (0.059, 2.934) p=0.3793	-16.1% (-56.2%, 24.1%) p=0.4321	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL								
yes	100	11 (11.0%)	15	2 (13.3%)	0.825 (0.202, 3.364) p=0.7885	0.803 (0.160, 4.040) p=0.7905	-2.3% (-20.6%, 15.9%) p=0.8023	0.8996
no	44	3 (6.8%)	9	1 (11.1%)	0.614 (0.072, 5.250) p=0.6557	0.585 (0.054, 6.367) p=0.6601	-4.3% (-26.1%, 17.5%) p=0.7001	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis								
yes	39	3 (7.7%)	7	2 (28.6%)	0.269 (0.054, 1.331) p=0.1075	0.208 (0.028, 1.569) p=0.1278	-20.9% (-55.4%, 13.6%) p=0.2355	0.1243
no	105	11 (10.5%)	17	1 (5.9%)	1.781 (0.245, 12.924) p=0.5682	1.872 (0.226, 15.515) p=0.5610	4.6% (-8.0%, 17.2%) p=0.4758	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:56:35

TABLE 2.8.2: Binary Outcome Analysis: EQ-5D VAS with >=15 points deterioration from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population

Table page 5 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Cardiomyopathy								
yes	49	6 (12.2%)	9	2 (22.2%)	0.551 (0.131, 2.311) p=0.4152	0.488 (0.082, 2.921) p=0.4323	-10.0% (-38.6%, 18.7%) p=0.4952	0.4451
no	95	8 (8.4%)	15	1 (6.7%)	1.263 (0.170, 9.392) p=0.8195	1.287 (0.149, 11.097) p=0.8182	1.8% (-12.0%, 15.6%) p=0.8033	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR:

Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:56:35

TABLE 2.8.3: Change from baseline (ANCOVA) in EQ-5D VAS - ITT (as randomized) Population

Table page 1 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Overall					
Baseline value					
n	139	24			
Mean (SD)	64.2 (18.6)	62.2 (16.8)			
Actual value at week 37					
n	140	21			
Mean (SD)	67.6 (16.3)	63.1 (16.2)			
Change from baseline at week 37					
n	135	19			
Mean (SD)	2.93 (13.50)	-0.16 (13.48)			
LS mean change (SE):	-0.06 (1.20)	-2.88 (2.67)	2.82 (-2.64 ; 8.28)	0.20 (-0.28, 0.69)	-
p-value			0.3090		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:56:38

TABLE 2.8.3: Change from baseline (ANCOVA) in EQ-5D VAS - ITT (as randomized) Population

Table page 2 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Age group					
< 65 years					
Baseline value					
n	97	16			
Mean (SD)	64.5 (17.9)	62.7 (15.4)			
Actual value at week 37					
n	98	14			
Mean (SD)	67.9 (15.5)	64.3 (17.2)			
Change from baseline at week 37					
n	95	13			
Mean (SD)	3.37 (12.28)	2.46 (12.63)			
LS mean change (SE):	3.37 (1.39)	2.46 (3.75)	0.91 (-6.98 ; 8.80)	0.07 (-0.52, 0.65)	0.3420
p-value			0.8207		
>= 65 years					
Baseline value					
n	42	8			
Mean (SD)	63.7 (20.3)	61.3 (20.5)			
Actual value at week 37					
n	42	7			
Mean (SD)	66.9 (18.1)	60.7 (15.1)			
Change from baseline at week 37					
n	40	6			
Mean (SD)	1.88 (16.17)	-5.83 (14.63)			
LS mean change (SE):	1.88 (2.14)	-5.83 (5.51)	7.71 (-3.97 ; 19.39)	0.56 (-0.33, 1.45)	-
p-value			0.1943		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:56:38

TABLE 2.8.3: Change from baseline (ANCOVA) in EQ-5D VAS - ITT (as randomized) Population

Table page 3 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Sex group					
Male					
Baseline value					
n	97	16			
Mean (SD)	62.9 (18.3)	57.5 (16.9)			
Actual value at week 37					
n	98	13			
Mean (SD)	66.8 (17.3)	56.9 (16.3)			
Change from baseline at week 37					
n	95	11			
Mean (SD)	3.79 (11.72)	-1.36 (16.14)			
LS mean change (SE):	3.79 (1.39)	-1.36 (4.08)	5.15 (-3.36 ; 13.66)	0.38 (-0.26, 1.01)	0.3955
p-value			0.2334		
Female					
Baseline value					
n	42	8			
Mean (SD)	67.4 (18.9)	71.6 (12.9)			
Actual value at week 37					
n	42	8			
Mean (SD)	69.5 (13.6)	73.1 (10.7)			
Change from baseline at week 37					
n	40	8			
Mean (SD)	0.88 (17.02)	1.50 (9.46)			
LS mean change (SE):	0.88 (2.14)	1.50 (4.78)	-0.62 (-10.97 ; 9.72)	-0.05 (-0.83, 0.73)	-
p-value			0.9052		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:56:38

TABLE 2.8.3: Change from baseline (ANCOVA) in EQ-5D VAS - ITT (as randomized) Population

Table page 4 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Race group					
white					
Baseline value					
n	107	19			
Mean (SD)	62.5 (18.2)	63.3 (16.5)			
Actual value at week 37					
n	108	17			
Mean (SD)	67.3 (16.1)	65.3 (14.9)			
Change from baseline at week 37					
n	103	15			
Mean (SD)	4.22 (13.16)	2.80 (9.36)			
LS mean change (SE):	4.22 (1.31)	2.80 (3.43)	1.42 (-5.82 ; 8.67)	0.11 (-0.44, 0.65)	0.2432
p-value			0.6985		
other					
Baseline value					
n	30	4			
Mean (SD)	70.1 (18.8)	65.0 (12.9)			
Actual value at week 37					
n	30	4			
Mean (SD)	69.6 (16.4)	53.8 (20.6)			
Change from baseline at week 37					
n	30	4			
Mean (SD)	-0.50 (14.09)	-11.25 (21.75)			
LS mean change (SE):	-0.50 (2.42)	-11.25 (6.64)	10.75 (-3.21 ; 24.71)	0.79 (-0.31, 1.89)	-
p-value			0.1302		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:56:38

TABLE 2.8.3: Change from baseline (ANCOVA) in EQ-5D VAS - ITT (as randomized) Population

Table page 5 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Region group					
North-America					
Baseline value					
n	21	5			
Mean (SD)	68.7 (20.9)	68.0 (18.9)			
Actual value at week 37					
n	21	5			
Mean (SD)	72.9 (14.9)	72.0 (14.8)			
Change from baseline at week 37					
n	21	5			
Mean (SD)	4.19 (12.50)	4.00 (7.42)			
LS mean change (SE):	4.19 (2.97)	4.00 (6.09)	0.19 (-13.19 ; 13.57)	0.01 (-1.01, 1.04)	0.8278
p-value			0.9776		
Europe					
Baseline value					
n	51	10			
Mean (SD)	60.2 (19.1)	56.5 (19.7)			
Actual value at week 37					
n	52	7			
Mean (SD)	65.2 (18.2)	55.7 (11.7)			
Change from baseline at week 37					
n	49	5			
Mean (SD)	3.92 (13.25)	-2.00 (10.95)			
LS mean change (SE):	3.92 (1.94)	-2.00 (6.09)	5.92 (-6.71 ; 18.55)	0.43 (-0.52, 1.37)	-
p-value			0.3559		
Rest of World					
Baseline value					
n	67	9			
Mean (SD)	66.0 (17.1)	65.3 (11.2)			
Actual value at week 37					
n	67	9			
Mean (SD)	67.8 (14.9)	63.9 (18.7)			
Change from baseline at week 37					
n	65	9			
Mean (SD)	1.77 (14.10)	-1.44 (17.50)			
LS mean change (SE):	1.77 (1.69)	-1.44 (4.54)	3.21 (-6.35 ; 12.78)	0.23 (-0.48, 0.94)	-
p-value			0.5078		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:56:38

TABLE 2.8.3: Change from baseline (ANCOVA) in EQ-5D VAS - ITT (as randomized) Population

Table page 6 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Weight group					
< 65 kg					
Baseline value					
n	50	4			
Mean (SD)	61.1 (20.3)	67.0 (10.3)			
Actual value at week 37					
n	50	3			
Mean (SD)	65.2 (16.7)	65.0 (13.2)			
Change from baseline at week 37					
n	48	3			
Mean (SD)	3.19 (13.75)	2.33 (8.74)			
LS mean change (SE):	3.19 (1.93)	2.33 (7.71)	0.85 (-14.86 ; 16.57)	0.06 (-1.13, 1.26)	0.7245
p-value			0.9146		
>= 65 kg					
Baseline value					
n	87	19			
Mean (SD)	65.4 (17.2)	61.8 (18.2)			
Actual value at week 37					
n	87	17			
Mean (SD)	68.9 (16.2)	63.5 (17.2)			
Change from baseline at week 37					
n	85	16			
Mean (SD)	3.32 (13.04)	-0.63 (14.36)			
LS mean change (SE):	3.32 (1.45)	-0.63 (3.34)	3.94 (-3.25 ; 11.14)	0.29 (-0.25, 0.84)	-
p-value			0.2806		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:56:38

TABLE 2.8.3: Change from baseline (ANCOVA) in EQ-5D VAS - ITT (as randomized) Population

Table page 7 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by NIS at baseline group					
< 50					
Baseline value					
n	84	17			
Mean (SD)	66.3 (18.6)	64.9 (16.5)			
Actual value at week 37					
n	86	14			
Mean (SD)	70.6 (15.9)	69.3 (12.8)			
Change from baseline at week 37					
n	83	13			
Mean (SD)	4.00 (12.07)	2.46 (8.49)			
LS mean change (SE):	4.00 (1.48)	2.46 (3.73)	1.54 (-6.39 ; 9.47)	0.11 (-0.48, 0.71)	0.4364
p-value			0.7021		
>=50					
Baseline value					
n	55	7			
Mean (SD)	61.0 (18.2)	55.7 (17.2)			
Actual value at week 37					
n	54	7			
Mean (SD)	62.9 (15.9)	50.7 (15.9)			
Change from baseline at week 37					
n	52	6			
Mean (SD)	1.21 (15.49)	-5.83 (20.60)			
LS mean change (SE):	1.21 (1.87)	-5.83 (5.49)	7.04 (-4.42 ; 18.51)	0.52 (-0.35, 1.39)	-
p-value			0.2267		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:56:38

TABLE 2.8.3: Change from baseline (ANCOVA) in EQ-5D VAS - ITT (as randomized) Population

Table page 8 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Previous treatment with Tetramer Stabilizer group					
yes					
Baseline value					
n	97	15			
Mean (SD)	65.4 (17.3)	64.9 (17.0)			
Actual value at week 37					
n	99	12			
Mean (SD)	68.0 (15.2)	66.3 (14.5)			
Change from baseline at week 37					
n	96	11			
Mean (SD)	3.04 (13.41)	-1.18 (13.61)			
LS mean change (SE):	3.04 (1.39)	-1.18 (4.10)	4.22 (-4.32 ; 12.77)	0.31 (-0.32, 0.94)	0.6784
p-value			0.3302		
no					
Baseline value					
n	42	9			
Mean (SD)	61.7 (21.1)	57.8 (16.6)			
Actual value at week 37					
n	41	9			
Mean (SD)	66.7 (18.8)	58.9 (18.3)			
Change from baseline at week 37					
n	39	8			
Mean (SD)	2.64 (13.91)	1.25 (14.08)			
LS mean change (SE):	2.64 (2.17)	1.25 (4.80)	1.39 (-9.03 ; 11.81)	0.10 (-0.68, 0.88)	-
p-value			0.7922		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:56:38

TABLE 2.8.3: Change from baseline (ANCOVA) in EQ-5D VAS - ITT (as randomized) Population

Table page 9 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by V30M Mutation group					
yes					
Baseline value					
n	83	16			
Mean (SD)	62.1 (16.5)	62.1 (16.0)			
Actual value at week 37					
n	83	13			
Mean (SD)	66.9 (14.8)	63.5 (13.3)			
Change from baseline at week 37					
n	81	12			
Mean (SD)	4.67 (13.20)	-0.25 (13.38)			
LS mean change (SE):	4.67 (1.49)	-0.25 (3.88)	4.92 (-3.30 ; 13.13)	0.36 (-0.25, 0.98)	0.5005
p-value			0.2388		
no					
Baseline value					
n	56	8			
Mean (SD)	67.4 (21.0)	62.5 (19.6)			
Actual value at week 37					
n	57	8			
Mean (SD)	68.6 (18.4)	62.5 (21.2)			
Change from baseline at week 37					
n	54	7			
Mean (SD)	0.31 (13.66)	0.00 (14.72)			
LS mean change (SE):	0.31 (1.83)	-0.00 (5.08)	0.31 (-10.35 ; 10.98)	0.02 (-0.78, 0.83)	-
p-value			0.9536		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:56:39

TABLE 2.8.3: Change from baseline (ANCOVA) in EQ-5D VAS - ITT (as randomized) Population

Table page 10 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Disease Stage group					
Stage 1					
Baseline value					
n	111	18			
Mean (SD)	64.9 (18.7)	65.2 (16.0)			
Actual value at week 37					
n	113	16			
Mean (SD)	69.7 (15.8)	68.4 (13.8)			
Change from baseline at week 37					
n	109	15			
Mean (SD)	4.23 (12.12)	3.80 (8.67)			
LS mean change (SE):	4.23 (1.25)	3.80 (3.37)	0.43 (-6.68 ; 7.54)	0.03 (-0.51, 0.58)	0.1293
p-value			0.9052		
Stage 2					
Baseline value					
n	28	6			
Mean (SD)	61.8 (18.3)	53.3 (17.5)			
Actual value at week 37					
n	27	5			
Mean (SD)	58.8 (15.7)	46.0 (11.4)			
Change from baseline at week 37					
n	26	4			
Mean (SD)	-2.54 (17.44)	-15.00 (19.15)			
LS mean change (SE):	-2.54 (2.56)	-15.00 (6.54)	12.46 (-1.41 ; 26.33)	0.93 (-0.20, 2.06)	-
p-value			0.0779		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:56:39

TABLE 2.8.3: Change from baseline (ANCOVA) in EQ-5D VAS - ITT (as randomized) Population

Table page 11 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL					
yes					
Baseline value					
n	97	15			
Mean (SD)	65.4 (17.3)	64.9 (17.0)			
Actual value at week 37					
n	99	12			
Mean (SD)	68.0 (15.2)	66.3 (14.5)			
Change from baseline at week 37					
n	96	11			
Mean (SD)	3.04 (13.41)	-1.18 (13.61)			
LS mean change (SE):	3.04 (1.39)	-1.18 (4.10)	4.22 (-4.32 ; 12.77)	0.31 (-0.32, 0.94)	0.6784
p-value			0.3302		
no					
Baseline value					
n	42	9			
Mean (SD)	61.7 (21.1)	57.8 (16.6)			
Actual value at week 37					
n	41	9			
Mean (SD)	66.7 (18.8)	58.9 (18.3)			
Change from baseline at week 37					
n	39	8			
Mean (SD)	2.64 (13.91)	1.25 (14.08)			
LS mean change (SE):	2.64 (2.17)	1.25 (4.80)	1.39 (-9.03 ; 11.81)	0.10 (-0.68, 0.88)	-
p-value			0.7922		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:56:39

TABLE 2.8.3: Change from baseline (ANCOVA) in EQ-5D VAS - ITT (as randomized) Population

Table page 12 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis					
yes					
Baseline value					
n	35	7			
Mean (SD)	57.9 (22.7)	65.7 (14.3)			
Actual value at week 37					
n	38	7			
Mean (SD)	62.2 (18.4)	56.4 (18.9)			
Change from baseline at week 37					
n	34	6			
Mean (SD)	2.94 (15.04)	-10.83 (15.94)			
LS mean change (SE):	2.94 (2.29)	-10.83 (5.45)	13.77 (2.10 ; 25.45)	1.01 (0.08, 1.94)	0.0292
p-value			0.0211		
no					
Baseline value					
n	104	17			
Mean (SD)	66.4 (16.5)	60.8 (18.0)			
Actual value at week 37					
n	102	14			
Mean (SD)	69.6 (15.0)	66.4 (14.3)			
Change from baseline at week 37					
n	101	13			
Mean (SD)	2.92 (13.03)	4.77 (9.12)			
LS mean change (SE):	2.92 (1.33)	4.77 (3.70)	-1.85 (-9.62 ; 5.92)	-0.14 (-0.72, 0.45)	-
p-value			0.6389		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:56:39

TABLE 2.8.3: Change from baseline (ANCOVA) in EQ-5D VAS - ITT (as randomized) Population

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Cardiomyopathy					
yes					
Baseline value					
n	45	9			
Mean (SD)	58.6 (21.6)	61.7 (15.2)			
Actual value at week 37					
n	47	8			
Mean (SD)	62.6 (18.5)	54.4 (18.4)			
Change from baseline at week 37					
n	43	6			
Mean (SD)	2.56 (15.64)	-10.83 (15.94)			
LS mean change (SE):	2.56 (2.03)	-10.83 (5.45)	13.39 (1.90 ; 24.88)	0.99 (0.09, 1.89)	0.0338
p-value			0.0226		
no					
Baseline value					
n	94	15			
Mean (SD)	66.9 (16.3)	62.5 (18.3)			
Actual value at week 37					
n	93	13			
Mean (SD)	70.1 (14.5)	68.5 (12.6)			
Change from baseline at week 37					
n	92	13			
Mean (SD)	3.10 (12.47)	4.77 (9.12)			
LS mean change (SE):	3.10 (1.39)	4.77 (3.70)	-1.67 (-9.48 ; 6.14)	-0.12 (-0.71, 0.46)	-
p-value			0.6730		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 7:56:39

TABLE 2.9.1: Binary Outcome Analysis: PGI-C achieving 'much better' or 'a little better' from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population
Table page 1 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Overall								
ITT (as randomized) Population	144	70 (48.6%)	24	7 (29.2%)	1.667 (0.874, 3.179)	2.297 (0.898, 5.875)	19.4% (-0.5%, 39.4%)	--
Age group								
< 65 years	100	49 (49.0%)	16	5 (31.3%)	1.568 (0.738, 3.332) p=0.2422	2.114 (0.685, 6.527) p=0.1932	17.8% (-7.0%, 42.5%) p=0.1596	0.8452
>= 65 years	44	21 (47.7%)	8	2 (25.0%)	1.909 (0.553, 6.593) p=0.3065	2.739 (0.497, 15.086) p=0.2470	22.7% (-10.7%, 56.2%) p=0.1828	
Sex group								
Male	100	45 (45.0%)	16	5 (31.3%)	1.440 (0.675, 3.074) p=0.3460	1.800 (0.583, 5.562) p=0.3072	13.8% (-11.0%, 38.5%) p=0.2756	0.3397
Female	44	25 (56.8%)	8	2 (25.0%)	2.273 (0.666, 7.757) p=0.1899	3.947 (0.715, 21.778) p=0.1151	31.8% (-1.6%, 65.2%) p=0.0618	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:04:51

TABLE 2.9.1: Binary Outcome Analysis: PGI-C achieving 'much better' or 'a little better' from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population
Table page 2 of 5.

EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction	
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)		RD (95% CI)
Race group								
white	112	59 (52.7%)	19	7 (36.8%)	1.430 (0.774, 2.643) p=0.2540	1.908 (0.700, 5.204) p=0.2068	15.8% (-7.7%, 39.4%) p=0.1880	0.8097
other	30	11 (36.7%)	4	0 (0.0%)	3.710* (0.257, 53.526) p=0.3357	5.308* (0.261, 107.814) p=0.2773	36.7% (-34.7%, 108.1%) p=0.3142	
Region group								
North-America	21	10 (47.6%)	5	3 (60.0%)	0.794 (0.341, 1.847) p=0.5918	0.606 (0.083, 4.405) p=0.6207	-12.4% (-60.3%, 35.6%) p=0.6129	0.3180
Europe	54	22 (40.7%)	10	2 (20.0%)	2.037 (0.566, 7.331) p=0.2762	2.750 (0.532, 14.203) p=0.2272	20.7% (-7.3%, 48.8%) p=0.1472	
Rest of World	69	38 (55.1%)	9	2 (22.2%)	2.478 (0.717, 8.570) p=0.1517	4.290 (0.831, 22.151) p=0.0821	32.9% (3.3%, 62.4%) p=0.0296	
Weight group								
< 65 kg	52	28 (53.8%)	4	1 (25.0%)	2.154 (0.387, 11.979) p=0.3808	3.500 (0.341, 35.898) p=0.2915	28.8% (-15.7%, 73.4%) p=0.2044	0.6603
>= 65 kg	89	41 (46.1%)	19	5 (26.3%)	1.751 (0.798, 3.839) p=0.1622	2.392 (0.794, 7.206) p=0.1212	19.8% (-2.6%, 42.1%) p=0.0832	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:04:51

TABLE 2.9.1: Binary Outcome Analysis: PGI-C achieving 'much better' or 'a little better' from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population
Table page 3 of 5.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
NIS at baseline group									
< 50	87	41 (47.1%)	17	5 (29.4%)	1.602 (0.742, 3.458) p=0.2297	2.139 (0.694, 6.589) p=0.1852	17.7% (-6.4%, 41.8%) p=0.1491	0.8007	
>=50	57	29 (50.9%)	7	2 (28.6%)	1.781 (0.537, 5.905) p=0.3455	2.589 (0.464, 14.461) p=0.2783	22.3% (-13.6%, 58.2%) p=0.2232		
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	46 (46.0%)	15	5 (33.3%)	1.380 (0.654, 2.911) p=0.3978	1.704 (0.543, 5.345) p=0.3610	12.7% (-13.1%, 38.4%) p=0.3355	0.3162	
no	44	24 (54.5%)	9	2 (22.2%)	2.455 (0.702, 8.581) p=0.1597	4.200 (0.783, 22.530) p=0.0940	32.3% (1.4%, 63.2%) p=0.0403		
V30M Mutation group									
yes	85	48 (56.5%)	16	3 (18.8%)	3.012 (1.068, 8.495) p=0.0372	5.622 (1.492, 21.183) p=0.0107	37.7% (15.9%, 59.6%) p=0.0007	0.0123*	
no	59	22 (37.3%)	8	4 (50.0%)	0.746 (0.346, 1.607) p=0.4540	0.595 (0.135, 2.620) p=0.4920	-12.7% (-49.5%, 24.1%) p=0.4981		

Notes:
Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.
[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.
[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.
All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.
Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.
N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:04:51

TABLE 2.9.1: Binary Outcome Analysis: PGI-C achieving 'much better' or 'a little better' from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population
Table page 4 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Disease Stage group								
Stage 1	115	57 (49.6%)	18	6 (33.3%)	1.487 (0.754, 2.932) p=0.2520	1.966 (0.691, 5.594) p=0.2054	16.2% (-7.4%, 39.8%) p=0.1780	0.6756
Stage 2	29	13 (44.8%)	6	1 (16.7%)	2.690 (0.430, 16.837) p=0.2904	4.062 (0.420, 39.256) p=0.2258	28.2% (-6.7%, 63.0%) p=0.1136	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL								
yes	100	46 (46.0%)	15	5 (33.3%)	1.380 (0.654, 2.911) p=0.3978	1.704 (0.543, 5.345) p=0.3610	12.7% (-13.1%, 38.4%) p=0.3355	0.3162
no	44	24 (54.5%)	9	2 (22.2%)	2.455 (0.702, 8.581) p=0.1597	4.200 (0.783, 22.530) p=0.0940	32.3% (1.4%, 63.2%) p=0.0403	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis								
yes	39	15 (38.5%)	7	2 (28.6%)	1.346 (0.391, 4.637) p=0.6376	1.562 (0.268, 9.101) p=0.6196	9.9% (-26.9%, 46.7%) p=0.5982	0.4390
no	105	55 (52.4%)	17	5 (29.4%)	1.781 (0.834, 3.803) p=0.1360	2.640 (0.869, 8.021) p=0.0869	23.0% (-0.7%, 46.6%) p=0.0572	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:04:51

TABLE 2.9.1: Binary Outcome Analysis: PGI-C achieving 'much better' or 'a little better' from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population
Table page 5 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Cardiomyopathy								
yes	49	19 (38.8%)	9	2 (22.2%)	1.745 (0.489, 6.225) p=0.3910	2.217 (0.416, 11.814) p=0.3511	16.6% (-13.8%, 46.9%) p=0.2858	0.6769
no	95	51 (53.7%)	15	5 (33.3%)	1.611 (0.769, 3.374) p=0.2067	2.318 (0.736, 7.298) p=0.1507	20.4% (-5.5%, 46.2%) p=0.1232	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:04:51

TABLE 2.9.2: Binary Outcome Analysis: PGI-C with 'a little worse' or 'much worse' from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population

Table page 1 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Overall								
ITT (as randomized) Population	144	28 (19.4%)	24	5 (20.8%)	0.933 (0.400, 2.179)	0.917 (0.315, 2.669)	-1.4% (-18.9%, 16.1%)	--
Age group								
< 65 years	100	17 (17.0%)	16	3 (18.8%)	0.907 (0.299, 2.746) p=0.8624	0.888 (0.228, 3.456) p=0.8635	-1.8% (-22.2%, 18.7%) p=0.8671	0.9343
>= 65 years	44	11 (25.0%)	8	2 (25.0%)	1.000 (0.271, 3.687) p=1.0000	1.000 (0.176, 5.696) p=1.0000	-0.0% (-32.6%, 32.6%) p=1.0000	
Sex group								
Male	100	21 (21.0%)	16	4 (25.0%)	0.840 (0.331, 2.129) p=0.7133	0.797 (0.233, 2.727) p=0.7183	-4.0% (-26.7%, 18.7%) p=0.7295	0.6742
Female	44	7 (15.9%)	8	1 (12.5%)	1.273 (0.180, 8.992) p=0.8090	1.324 (0.140, 12.510) p=0.8063	3.4% (-21.9%, 28.7%) p=0.7920	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:04:55

TABLE 2.9.2: Binary Outcome Analysis: PGI-C with 'a little worse' or 'much worse' from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population

Table page 2 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Race group								
white	112	17 (15.2%)	19	3 (15.8%)	0.961 (0.311, 2.967) p=0.9453	0.954 (0.251, 3.633) p=0.9454	-0.6% (-18.3%, 17.1%) p=0.9460	0.5479
other	30	10 (33.3%)	4	2 (50.0%)	0.667 (0.221, 2.009) p=0.4712	0.500 (0.061, 4.091) p=0.5180	-16.7% (-68.5%, 35.2%) p=0.5285	
Region group								
North-America	21	4 (19.0%)	5	0 (0.0%)	2.455* (0.152, 39.517) p=0.5265	2.829* (0.131, 61.227) p=0.5075	20.6% (-68.9%, 110.0%) p=0.6524	0.5424
Europe	54	10 (18.5%)	10	2 (20.0%)	0.926 (0.238, 3.608) p=0.9117	0.909 (0.167, 4.951) p=0.9122	-1.4% (-29.7%, 26.9%) p=0.9223	
Rest of World	69	14 (20.3%)	9	3 (33.3%)	0.609 (0.216, 1.714) p=0.3474	0.509 (0.113, 2.293) p=0.3793	-12.4% (-45.1%, 20.3%) p=0.4572	
Weight group								
< 65 kg	52	9 (17.3%)	4	2 (50.0%)	0.346 (0.110, 1.089) p=0.0696	0.209 (0.026, 1.688) p=0.1420	-32.7% (-82.8%, 17.4%) p=0.2006	0.1300
>= 65 kg	89	19 (21.3%)	19	3 (15.8%)	1.352 (0.445, 4.112) p=0.5951	1.448 (0.382, 5.491) p=0.5866	5.6% (-12.9%, 24.0%) p=0.5554	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR:

Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:04:56

TABLE 2.9.2: Binary Outcome Analysis: PGI-C with 'a little worse' or 'much worse' from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population

Table page 3 of 5.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
NIS at baseline group									
< 50	87	16 (18.4%)	17	2 (11.8%)	1.563 (0.395, 6.183) p=0.5243	1.690 (0.351, 8.140) p=0.5129	6.6% (-10.7%, 24.0%) p=0.4540	0.1640	
>=50	57	12 (21.1%)	7	3 (42.9%)	0.491 (0.182, 1.325) p=0.1603	0.356 (0.070, 1.809) p=0.2128	-21.8% (-60.0%, 16.4%) p=0.2627		
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	19 (19.0%)	15	4 (26.7%)	0.713 (0.281, 1.809) p=0.4758	0.645 (0.185, 2.249) p=0.4914	-7.7% (-31.3%, 16.0%) p=0.5254	0.3419	
no	44	9 (20.5%)	9	1 (11.1%)	1.841 (0.265, 12.779) p=0.5370	2.057 (0.227, 18.643) p=0.5213	9.3% (-14.4%, 33.1%) p=0.4405		
V30M Mutation group									
yes	85	10 (11.8%)	16	4 (25.0%)	0.471 (0.168, 1.317) p=0.1512	0.400 (0.108, 1.482) p=0.1704	-13.2% (-35.5%, 9.1%) p=0.2446	0.1198	
no	59	18 (30.5%)	8	1 (12.5%)	2.441 (0.375, 15.890) p=0.3506	3.073 (0.352, 26.844) p=0.3100	18.0% (-7.7%, 43.8%) p=0.1705		

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:04:56

TABLE 2.9.2: Binary Outcome Analysis: PGI-C with 'a little worse' or 'much worse' from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population

Table page 4 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Disease Stage group								
Stage 1	115	19 (16.5%)	18	2 (11.1%)	1.487 (0.378, 5.850) p=0.5702	1.583 (0.336, 7.461) p=0.5612	5.4% (-10.6%, 21.4%) p=0.5082	0.3055
Stage 2	29	9 (31.0%)	6	3 (50.0%)	0.621 (0.236, 1.632) p=0.3336	0.450 (0.076, 2.677) p=0.3801	-19.0% (-62.4%, 24.4%) p=0.3918	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL								
yes	100	19 (19.0%)	15	4 (26.7%)	0.713 (0.281, 1.809) p=0.4758	0.645 (0.185, 2.249) p=0.4914	-7.7% (-31.3%, 16.0%) p=0.5254	0.3419
no	44	9 (20.5%)	9	1 (11.1%)	1.841 (0.265, 12.779) p=0.5370	2.057 (0.227, 18.643) p=0.5213	9.3% (-14.4%, 33.1%) p=0.4405	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis								
yes	39	12 (30.8%)	7	3 (42.9%)	0.718 (0.270, 1.906) p=0.5060	0.593 (0.114, 3.068) p=0.5328	-12.1% (-51.5%, 27.3%) p=0.5478	0.4747
no	105	16 (15.2%)	17	2 (11.8%)	1.295 (0.327, 5.137) p=0.7129	1.348 (0.281, 6.471) p=0.7088	3.5% (-13.3%, 20.3%) p=0.6851	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:04:56

TABLE 2.9.2: Binary Outcome Analysis: PGI-C with 'a little worse' or 'much worse' from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population

Table page 5 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Cardiomyopathy								
yes	49	16 (32.7%)	9	3 (33.3%)	0.980 (0.358, 2.683) p=0.9680	0.970 (0.214, 4.385) p=0.9681	-0.7% (-34.2%, 32.8%) p=0.9682	0.9940
no	95	12 (12.6%)	15	2 (13.3%)	0.947 (0.235, 3.820) p=0.9394	0.940 (0.188, 4.688) p=0.9396	-0.7% (-19.2%, 17.8%) p=0.9406	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR:

Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:04:56

TABLE 2.9.3: Change from baseline (Descriptive) in PGI-C - ITT (as randomized) Population

Table page 1 of 13.

Analysis / visit	EPLONTERSEN	INOTERSEN
Overall		
N subjects	144	24
n with data	136	21
Change results:		
Much better	17 (12.5)	1 (4.8)
A little better	53 (39.0)	6 (28.6)
No change	38 (27.9)	9 (42.9)
A little worse	27 (19.9)	4 (19.0)
Much worse	1 (0.7)	1 (4.8)

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:04:57

TABLE 2.9.3: Change from baseline (Descriptive) in PGI-C - ITT (as randomized) Population

Table page 2 of 13.

Analysis / visit	EPLONTERSEN	INOTERSEN
Age group		
< 65 years		
N subjects	100	16
n with data	94	14
Change results:		
Much better	13 (13.8)	1 (7.1)
A little better	36 (38.3)	4 (28.6)
No change	28 (29.8)	6 (42.9)
A little worse	16 (17.0)	2 (14.3)
Much worse	1 (1.1)	1 (7.1)
>= 65 years		
N subjects	44	8
n with data	42	7
Change results:		
Much better	4 (9.5)	0
A little better	17 (40.5)	2 (28.6)
No change	10 (23.8)	3 (42.9)
A little worse	11 (26.2)	2 (28.6)
Much worse	0	0

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:04:57

TABLE 2.9.3: Change from baseline (Descriptive) in PGI-C - ITT (as randomized) Population

Table page 3 of 13.

Analysis / visit	EPLONTERSEN	INOTERSEN
Sex group		
Male		
N subjects	100	16
n with data	96	13
Change results:		
Much better	12 (12.5)	0
A little better	33 (34.4)	5 (38.5)
No change	30 (31.3)	4 (30.8)
A little worse	20 (20.8)	3 (23.1)
Much worse	1 (1.0)	1 (7.7)
Female		
N subjects	44	8
n with data	40	8
Change results:		
Much better	5 (12.5)	1 (12.5)
A little better	20 (50.0)	1 (12.5)
No change	8 (20.0)	5 (62.5)
A little worse	7 (17.5)	1 (12.5)
Much worse	0	0

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:04:58

TABLE 2.9.3: Change from baseline (Descriptive) in PGI-C - ITT (as randomized) Population

Table page 4 of 13.

Analysis / visit	EPLONTERSEN	INOTERSEN
Race group		
white		
N subjects	112	19
n with data	105	17
Change results:		
Much better	14 (13.3)	1 (5.9)
A little better	45 (42.9)	6 (35.3)
No change	29 (27.6)	7 (41.2)
A little worse	17 (16.2)	2 (11.8)
Much worse	1 (5.9)	0
other		
N subjects	30	4
n with data	29	4
Change results:		
Much better	3 (10.3)	0
A little better	8 (27.6)	0
No change	8 (27.6)	2 (50.0)
A little worse	10 (34.5)	2 (50.0)
Much worse	0	0

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:04:58

TABLE 2.9.3: Change from baseline (Descriptive) in PGI-C - ITT (as randomized) Population

Table page 5 of 13.

Analysis / visit	EPLONTERSEN	INOTERSEN
Region group		
North-America		
N subjects	21	5
n with data	16	5
Change results:		
Much better	1 (6.3)	0
A little better	9 (56.3)	3 (60.0)
No change	2 (12.5)	2 (40.0)
A little worse	4 (25.0)	0
Much worse	0	0
Europe		
N subjects	54	10
n with data	52	7
Change results:		
Much better	8 (15.4)	0
A little better	14 (26.9)	2 (28.6)
No change	20 (38.5)	3 (42.9)
A little worse	9 (17.3)	1 (14.3)
Much worse	1 (1.9)	1 (14.3)
Rest of World		
N subjects	69	9
n with data	68	9
Change results:		
Much better	8 (11.8)	1 (11.1)
A little better	30 (44.1)	1 (11.1)
No change	16 (23.5)	4 (44.4)
A little worse	14 (20.6)	3 (33.3)
Much worse	0	0

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:04:58

TABLE 2.9.3: Change from baseline (Descriptive) in PGI-C - ITT (as randomized) Population

Table page 6 of 13.

Analysis / visit	EPLONTERSEN	INOTERSEN
Weight group		
< 65 kg		
N subjects	52	4
n with data	50	3
Change results:		
Much better	4 (8.0)	1 (33.3)
A little better	24 (48.0)	0
No change	13 (26.0)	0
A little worse	9 (18.0)	1 (33.3)
Much worse	1 (33.3)	0
>= 65 kg		
N subjects	89	19
n with data	83	17
Change results:		
Much better	13 (15.7)	0
A little better	28 (33.7)	5 (29.4)
No change	23 (27.7)	9 (52.9)
A little worse	18 (21.7)	3 (17.6)
Much worse	1 (1.2)	0

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:04:58

TABLE 2.9.3: Change from baseline (Descriptive) in PGI-C - ITT (as randomized) Population

Table page 7 of 13.

Analysis / visit	EPLONTERSEN	INOTERSEN
NIS at baseline group		
< 50		
N subjects	87	17
n with data	81	14
Change results:		
Much better	10 (12.3)	1 (7.1)
A little better	31 (38.3)	4 (28.6)
No change	24 (29.6)	7 (50.0)
A little worse	15 (18.5)	1 (7.1)
Much worse	1 (1.2)	1 (7.1)
>=50		
N subjects	57	7
n with data	55	7
Change results:		
Much better	7 (12.7)	0
A little better	22 (40.0)	2 (28.6)
No change	14 (25.5)	2 (28.6)
A little worse	12 (21.8)	3 (42.9)
Much worse	0	0

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:04:58

TABLE 2.9.3: Change from baseline (Descriptive) in PGI-C - ITT (as randomized) Population

Table page 8 of 13.

Analysis / visit	EPLONTERSEN	INOTERSEN
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group		
yes		
N subjects	100	15
n with data	97	12
Change results:		
Much better	12 (12.4)	1 (8.3)
A little better	34 (35.1)	4 (33.3)
No change	32 (33.0)	3 (25.0)
A little worse	19 (19.6)	3 (25.0)
Much worse	1 (8.3)	0
no		
N subjects	44	9
n with data	39	9
Change results:		
Much better	5 (12.8)	0
A little better	19 (48.7)	2 (22.2)
No change	6 (15.4)	6 (66.7)
A little worse	8 (20.5)	1 (11.1)
Much worse	1 (2.6)	0

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:04:58

TABLE 2.9.3: Change from baseline (Descriptive) in PGI-C - ITT (as randomized) Population

Table page 9 of 13.

Analysis / visit	EPLONTERSEN	INOTERSEN
V30M Mutation group		
yes		
N subjects	85	16
n with data	82	13
Change results:		
Much better	14 (17.1)	1 (7.7)
A little better	34 (41.5)	2 (15.4)
No change	24 (29.3)	6 (46.2)
A little worse	9 (11.0)	3 (23.1)
Much worse	1 (1.2)	1 (7.7)
no		
N subjects	59	8
n with data	54	8
Change results:		
Much better	3 (5.6)	0
A little better	19 (35.2)	4 (50.0)
No change	14 (25.9)	3 (37.5)
A little worse	18 (33.3)	1 (12.5)
Much worse	0	0

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:04:58

TABLE 2.9.3: Change from baseline (Descriptive) in PGI-C - ITT (as randomized) Population

Table page 10 of 13.

Analysis / visit	EPLONTERSEN	INOTERSEN
Disease Stage group		
Stage 1		
N subjects	115	18
n with data	108	16
Change results:		
Much better	14 (13.0)	1 (6.3)
A little better	43 (39.8)	5 (31.3)
No change	32 (29.6)	8 (50.0)
A little worse	18 (16.7)	1 (6.3)
Much worse	1 (0.9)	1 (6.3)
Stage 2		
N subjects	29	6
n with data	28	5
Change results:		
Much better	3 (10.7)	0
A little better	10 (35.7)	1 (20.0)
No change	6 (21.4)	1 (20.0)
A little worse	9 (32.1)	3 (60.0)
Much worse	0	0

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:04:58

TABLE 2.9.3: Change from baseline (Descriptive) in PGI-C - ITT (as randomized) Population

Table page 11 of 13.

Analysis / visit	EPLONTERSEN	INOTERSEN
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL		
yes		
N subjects	100	15
n with data	97	12
Change results:		
Much better	12 (12.4)	1 (8.3)
A little better	34 (35.1)	4 (33.3)
No change	32 (33.0)	3 (25.0)
A little worse	19 (19.6)	3 (25.0)
Much worse	1 (8.3)	0
no		
N subjects	44	9
n with data	39	9
Change results:		
Much better	5 (12.8)	0
A little better	19 (48.7)	2 (22.2)
No change	6 (15.4)	6 (66.7)
A little worse	8 (20.5)	1 (11.1)
Much worse	1 (2.6)	0

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:04:58

TABLE 2.9.3: Change from baseline (Descriptive) in PGI-C - ITT (as randomized) Population

Table page 12 of 13.

Analysis / visit	EPLONTERSEN	INOTERSEN
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis		
yes		
N subjects	39	7
n with data	37	7
Change results:		
Much better	3 (8.1)	0
A little better	12 (32.4)	2 (28.6)
No change	10 (27.0)	2 (28.6)
A little worse	12 (32.4)	3 (42.9)
Much worse	0	0
no		
N subjects	105	17
n with data	99	14
Change results:		
Much better	14 (14.1)	1 (7.1)
A little better	41 (41.4)	4 (28.6)
No change	28 (28.3)	7 (50.0)
A little worse	15 (15.2)	1 (7.1)
Much worse	1 (1.0)	1 (7.1)

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:04:58

TABLE 2.9.3: Change from baseline (Descriptive) in PGI-C - ITT (as randomized) Population

Analysis / visit		EPLONTERSEN	INOTERSEN
Cardiomyopathy			
yes			
N subjects		49	9
n with data		47	8
Change results:			
Much better		3 (6.4)	0
A little better		16 (34.0)	2 (25.0)
No change		12 (25.5)	3 (37.5)
A little worse		15 (31.9)	3 (37.5)
Much worse		1 (2.1)	0
no			
N subjects		95	15
n with data		89	13
Change results:			
Much better		14 (15.7)	1 (7.7)
A little better		37 (41.6)	4 (30.8)
No change		26 (29.2)	6 (46.2)
A little worse		12 (13.5)	1 (7.7)
Much worse		1 (7.7)	0

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:04:58

TABLE 2.10.1: Binary Outcome Analysis: PGI-S achieving 1 point improvement from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population

Table page 1 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Overall								
ITT (as randomized) Population	144	45 (31.3%)	24	2 (8.3%)	1.887 (0.776, 4.587) p=0.1613	3.481 (0.747, 16.219) p=0.1121	22.9%* (9.5%, 36.3%) p=0.0008	--
Age group								
< 65 years	100	28 (28.0%)	16	2 (12.5%)	2.240 (0.590, 8.503) p=0.2360	2.722 (0.581, 12.756) p=0.2038	15.5% (-2.9%, 33.9%) p=0.0995	0.2120
>= 65 years	44	17 (38.6%)	8	0 (0.0%)	7.000* (0.462, 106.103) p=0.1606	10.818* (0.587, 199.474) p=0.1093	38.6% (-32.1%, 109.4%) p=0.2846	
Sex group								
Male	100	32 (32.0%)	16	1 (6.3%)	5.120 (0.751, 34.892) p=0.0953	7.059 (0.893, 55.794) p=0.0639	25.8% (10.8%, 40.7%) p=0.0008	0.5686
Female	44	13 (29.5%)	8	1 (12.5%)	2.364 (0.357, 15.635) p=0.3722	2.935 (0.328, 26.310) p=0.3358	17.0% (-9.5%, 43.6%) p=0.2089	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:04:38

TABLE 2.10.1: Binary Outcome Analysis: PGI-S achieving 1 point improvement from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population

Table page 2 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Race group								
white	112	36 (32.1%)	19	2 (10.5%)	3.054 (0.801, 11.642) p=0.1021	4.026 (0.882, 18.370) p=0.0721	21.6% (5.3%, 37.9%) p=0.0093	0.9407
other	30	9 (30.0%)	4	0 (0.0%)	3.065* (0.210, 44.802) p=0.4132	3.977* (0.194, 81.478) p=0.3703	30.0% (-69.4%, 129.4%) p=0.5540	
Region group								
North-America	21	6 (28.6%)	5	0 (0.0%)	3.545* (0.231, 54.423) p=0.3637	4.613* (0.221, 96.095) p=0.3237	28.6% (28.6%, 28.6%) p=.	0.9788
Europe	54	16 (29.6%)	10	1 (10.0%)	2.963 (0.441, 19.895) p=0.2636	3.789 (0.443, 32.434) p=0.2239	19.6% (19.6%, 19.6%) p=.	
Rest of World	69	23 (33.3%)	9	1 (11.1%)	3.000 (0.459, 19.616) p=0.2515	4.000 (0.471, 33.939) p=0.2038	22.2% (22.2%, 22.2%) p=.	
Weight group								
< 65 kg	52	16 (30.8%)	4	1 (25.0%)	1.231 (0.215, 7.052) p=0.8157	1.333 (0.129, 13.821) p=0.8095	5.8% (-38.5%, 50.0%) p=0.7983	0.3046
>= 65 kg	89	29 (32.6%)	19	1 (5.3%)	6.191 (0.898, 42.694) p=0.0642	8.700 (1.107, 68.389) p=0.0397	27.3% (13.3%, 41.3%) p=0.0001	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR:

Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:04:38

TABLE 2.10.1: Binary Outcome Analysis: PGI-S achieving 1 point improvement from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population

Table page 3 of 5.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
NIS at baseline group									
< 50	87	24 (27.6%)	17	1 (5.9%)	4.690 (0.680, 32.364) p=0.1169	6.095 (0.766, 48.510) p=0.0877	21.7% (7.1%, 36.3%) p=0.0036	0.8376	
>=50	57	21 (36.8%)	7	1 (14.3%)	2.579 (0.407, 16.338) p=0.3145	3.500 (0.394, 31.097) p=0.2610	22.6% (-6.2%, 51.3%) p=0.1246		
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	30 (30.0%)	15	1 (6.7%)	4.500 (0.662, 30.603) p=0.1241	6.000 (0.755, 47.708) p=0.0903	23.3% (7.8%, 38.8%) p=0.0032	0.9512	
no	44	15 (34.1%)	9	1 (11.1%)	3.068 (0.462, 20.370) p=0.2457	4.138 (0.472, 36.252) p=0.1996	23.0% (-1.9%, 47.8%) p=0.0700		
V30M Mutation group									
yes	85	26 (30.6%)	16	2 (12.5%)	2.447 (0.644, 9.302) p=0.1890	3.085 (0.654, 14.559) p=0.1548	18.1% (-0.8%, 37.0%) p=0.0612	0.5455	
no	59	19 (32.2%)	8	0 (0.0%)	5.850* (0.386, 88.653) p=0.2028	8.185* (0.449, 149.188) p=0.1558	32.2% (-18.2%, 82.6%) p=0.2107		

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:04:38

TABLE 2.10.1: Binary Outcome Analysis: PGI-S achieving 1 point improvement from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population

Table page 4 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Disease Stage group								
Stage 1	115	31 (27.0%)	18	1 (5.6%)	4.852 (0.705, 33.374) p=0.1084	6.274 (0.801, 49.146) p=0.0804	21.4% (8.1%, 34.7%) p=0.0017	0.4499
Stage 2	29	14 (48.3%)	6	1 (16.7%)	2.897 (0.465, 18.028) p=0.2543	4.667 (0.483, 45.045) p=0.1830	31.6% (-3.3%, 66.5%) p=0.0761	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL								
yes	100	30 (30.0%)	15	1 (6.7%)	4.500 (0.662, 30.603) p=0.1241	6.000 (0.755, 47.708) p=0.0903	23.3% (7.8%, 38.8%) p=0.0032	0.9512
no	44	15 (34.1%)	9	1 (11.1%)	3.068 (0.462, 20.370) p=0.2457	4.138 (0.472, 36.252) p=0.1996	23.0% (-1.9%, 47.8%) p=0.0700	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis								
yes	39	16 (41.0%)	7	0 (0.0%)	6.600* (0.440, 99.109) p=0.1722	10.532* (0.562, 197.456) p=0.1154	41.0% (41.0%, 41.0%) p=.	0.1981
no	105	29 (27.6%)	17	2 (11.8%)	2.348 (0.616, 8.949) p=0.2113	2.862 (0.616, 13.298) p=0.1797	15.9% (15.9%, 15.9%) p=.	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:04:38

TABLE 2.10.1: Binary Outcome Analysis: PGI-S achieving 1 point improvement from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population

Table page 5 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Cardiomyopathy								
yes	49	18 (36.7%)	9	0 (0.0%)	7.400* (0.485, 112.980) p=0.1501	11.159* (0.613, 203.041) p=0.1032	36.7% (36.7%, 36.7%) p=.	0.2265
no	95	27 (28.4%)	15	2 (13.3%)	2.132 (0.564, 8.052) p=0.2644	2.581 (0.546, 12.209) p=0.2318	15.1% (15.1%, 15.1%) p=.	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:04:38

TABLE 2.10.2: Binary Outcome Analysis: PGI-S with 1 point deterioration from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population

Table page 1 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Overall								
ITT (as randomized) Population	144	15 (10.4%)	24	2 (8.3%)	1.250* (0.305, 5.124) p=0.7565	3.229 (0.562, 18.569) p=0.1890	2.1%* (-10.0%, 14.2%) p=0.7364	--
Age group								
< 65 years	100	10 (10.0%)	16	2 (12.5%)	0.800 (0.193, 3.321) p=0.7587	0.778 (0.154, 3.927) p=0.7610	-2.5% (-19.7%, 14.7%) p=0.7762	0.4916
>= 65 years	44	5 (11.4%)	8	0 (0.0%)	2.200* (0.133, 36.367) p=0.5817	2.367* (0.119, 46.996) p=0.5720	11.4% (-58.6%, 81.3%) p=0.7501	
Sex group								
Male	100	11 (11.0%)	16	2 (12.5%)	0.880 (0.215, 3.609) p=0.8591	0.865 (0.173, 4.322) p=0.8599	-1.5% (-18.8%, 15.8%) p=0.8653	0.6462
Female	44	4 (9.1%)	8	0 (0.0%)	1.800* (0.106, 30.585) p=0.6842	1.889* (0.093, 38.469) p=0.6792	9.1% (-56.8%, 75.0%) p=0.7868	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:04:43

TABLE 2.10.2: Binary Outcome Analysis: PGI-S with 1 point deterioration from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population

Table page 2 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Race group								
white	112	13 (11.6%)	19	1 (5.3%)	2.205 (0.306, 15.893) p=0.4325	2.364 (0.291, 19.206) p=0.4210	6.3% (-5.3%, 18.0%) p=0.2863	0.1008
other	30	1 (3.3%)	4	1 (25.0%)	0.133 (0.010, 1.739) p=0.1241	0.103 (0.005, 2.111) p=0.1404	-21.7% (-64.6%, 21.3%) p=0.3224	
Region group								
North-America	21	1 (4.8%)	5	0 (0.0%)	0.818* (0.038, 17.637) p=0.8981	0.805* (0.029, 22.625) p=0.8985	4.8% (4.8%, 4.8%) p=.	0.9538
Europe	54	7 (13.0%)	10	1 (10.0%)	1.296 (0.178, 9.423) p=0.7976	1.340 (0.147, 12.260) p=0.7953	3.0% (3.0%, 3.0%) p=.	
Rest of World	69	7 (10.1%)	9	1 (11.1%)	0.913 (0.126, 6.592) p=0.9281	0.903 (0.098, 8.324) p=0.9284	-1.0% (-1.0%, -1.0%) p=.	
Weight group								
< 65 kg	52	4 (7.7%)	4	1 (25.0%)	0.308 (0.044, 2.143) p=0.2340	0.250 (0.021, 2.993) p=0.2737	-17.3% (-60.4%, 25.7%) p=0.4307	0.1950
>= 65 kg	89	10 (11.2%)	19	1 (5.3%)	2.135 (0.290, 15.697) p=0.4562	2.278 (0.274, 18.952) p=0.4461	6.0% (-6.0%, 18.0%) p=0.3291	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:04:43

TABLE 2.10.2: Binary Outcome Analysis: PGI-S with 1 point deterioration from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population

Table page 3 of 5.

EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction	
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)		RD (95% CI)
NIS at baseline group								
< 50	87	8 (9.2%)	17	1 (5.9%)	1.563 (0.209, 11.700) p=0.6636	1.620 (0.189, 13.870) p=0.6596	3.3% (-9.4%, 16.0%) p=0.6099	0.7205
>=50	57	7 (12.3%)	7	1 (14.3%)	0.860 (0.123, 5.998) p=0.8787	0.840 (0.088, 8.049) p=0.8798	-2.0% (-29.3%, 25.3%) p=0.8855	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group								
yes	100	11 (11.0%)	15	1 (6.7%)	1.650 (0.229, 11.878) p=0.6190	1.730 (0.207, 14.463) p=0.6128	4.3% (-9.7%, 18.4%) p=0.5451	0.6229
no	44	4 (9.1%)	9	1 (11.1%)	0.818 (0.103, 6.488) p=0.8494	0.800 (0.079, 8.133) p=0.8504	-2.0% (-24.2%, 20.2%) p=0.8586	
V30M Mutation group								
yes	85	11 (12.9%)	16	1 (6.3%)	2.071 (0.287, 14.940) p=0.4704	2.230 (0.267, 18.595) p=0.4587	6.7% (-7.2%, 20.5%) p=0.3434	0.3354
no	59	4 (6.8%)	8	1 (12.5%)	0.542 (0.069, 4.269) p=0.5611	0.509 (0.050, 5.223) p=0.5698	-5.7% (-29.5%, 18.1%) p=0.6376	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:04:43

TABLE 2.10.2: Binary Outcome Analysis: PGI-S with 1 point deterioration from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population

Table page 4 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Disease Stage group								
Stage 1	115	13 (11.3%)	18	1 (5.6%)	2.035 (0.283, 14.625) p=0.4802	2.167 (0.266, 17.654) p=0.4700	5.7% (-6.3%, 17.8%) p=0.3502	0.2947
Stage 2	29	2 (6.9%)	6	1 (16.7%)	0.414 (0.044, 3.863) p=0.4388	0.370 (0.028, 4.903) p=0.4511	-9.8% (-41.0%, 21.4%) p=0.5396	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL								
yes	100	11 (11.0%)	15	1 (6.7%)	1.650 (0.229, 11.878) p=0.6190	1.730 (0.207, 14.463) p=0.6128	4.3% (-9.7%, 18.4%) p=0.5451	0.6229
no	44	4 (9.1%)	9	1 (11.1%)	0.818 (0.103, 6.488) p=0.8494	0.800 (0.079, 8.133) p=0.8504	-2.0% (-24.2%, 20.2%) p=0.8586	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis								
yes	39	4 (10.3%)	7	1 (14.3%)	0.718 (0.094, 5.512) p=0.7500	0.686 (0.065, 7.235) p=0.7536	-4.0% (-31.6%, 23.6%) p=0.7749	0.5504
no	105	11 (10.5%)	17	1 (5.9%)	1.781 (0.245, 12.924) p=0.5682	1.872 (0.226, 15.515) p=0.5610	4.6% (-8.0%, 17.2%) p=0.4758	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:04:43

TABLE 2.10.2: Binary Outcome Analysis: PGI-S with 1 point deterioration from baseline to week 37 - ITT (as randomized) Population

Table page 5 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Cardiomyopathy								
yes	49	6 (12.2%)	9	1 (11.1%)	1.102 (0.150, 8.095) p=0.9239	1.116 (0.118, 10.564) p=0.9236	1.1% (-21.4%, 23.6%) p=0.9213	0.9050
no	95	9 (9.5%)	15	1 (6.7%)	1.421 (0.194, 10.426) p=0.7297	1.465 (0.172, 12.475) p=0.7267	2.8% (-11.1%, 16.7%) p=0.6929	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR:

Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:04:43

TABLE 2.10.3: Change from baseline (ANCOVA) in PGI-S - ITT (as randomized) Population

Table page 1 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Overall					
Baseline value					
n	133	24			
Mean (SD)	1.9 (0.9)	1.4 (0.7)			
Actual value at week 37					
n	136	21			
Mean (SD)	1.5 (0.8)	1.4 (0.7)			
Change from baseline at week 37					
n	130	19			
Mean (SD)	-0.32 (0.86)	0.00 (0.47)			
LS mean change (SE):	-0.24 (0.08)	-0.19 (0.17)	-0.05 (-0.41 ; 0.30)	-0.06 (-0.54, 0.43)	-
p-value			0.7781		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:04:45

TABLE 2.10.3: Change from baseline (ANCOVA) in PGI-S - ITT (as randomized) Population

Table page 2 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Age group					
< 65 years					
Baseline value					
n	93	16			
Mean (SD)	1.8 (0.8)	1.4 (0.7)			
Actual value at week 37					
n	94	14			
Mean (SD)	1.5 (0.8)	1.3 (0.8)			
Change from baseline at week 37					
n	91	13			
Mean (SD)	-0.27 (0.80)	0.00 (0.58)			
LS mean change (SE):	-0.27 (0.09)	0.00 (0.23)	-0.27 (-0.76 ; 0.21)	-0.33 (-0.92, 0.26)	0.7141
p-value			0.2657		
>= 65 years					
Baseline value					
n	40	8			
Mean (SD)	2.1 (0.8)	1.4 (0.7)			
Actual value at week 37					
n	42	7			
Mean (SD)	1.6 (0.8)	1.6 (0.5)			
Change from baseline at week 37					
n	39	6			
Mean (SD)	-0.44 (0.99)	0.00 (0.00)			
LS mean change (SE):	-0.44 (0.13)	-0.00 (0.34)	-0.44 (-1.15 ; 0.28)	-0.52 (-1.41, 0.38)	-
p-value			0.2326		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:04:45

TABLE 2.10.3: Change from baseline (ANCOVA) in PGI-S - ITT (as randomized) Population

Table page 3 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Sex group					
Male					
Baseline value					
n	95	16			
Mean (SD)	1.9 (0.8)	1.5 (0.7)			
Actual value at week 37					
n	96	13			
Mean (SD)	1.6 (0.9)	1.6 (0.8)			
Change from baseline at week 37					
n	93	12			
Mean (SD)	-0.32 (0.90)	0.08 (0.51)			
LS mean change (SE):	-0.32 (0.09)	0.08 (0.24)	-0.41 (-0.91 ; 0.10)	-0.48 (-1.10, 0.13)	0.6000
p-value			0.1136		
Female					
Baseline value					
n	38	8			
Mean (SD)	1.8 (0.9)	1.1 (0.6)			
Actual value at week 37					
n	40	8			
Mean (SD)	1.5 (0.8)	1.0 (0.5)			
Change from baseline at week 37					
n	37	7			
Mean (SD)	-0.32 (0.78)	-0.14 (0.38)			
LS mean change (SE):	-0.32 (0.14)	-0.14 (0.31)	-0.18 (-0.86 ; 0.50)	-0.21 (-1.05, 0.62)	-
p-value			0.5972		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:04:45

TABLE 2.10.3: Change from baseline (ANCOVA) in PGI-S - ITT (as randomized) Population

Table page 4 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Race group					
white					
Baseline value					
n	102	19			
Mean (SD)	1.9 (0.8)	1.4 (0.6)			
Actual value at week 37					
n	105	17			
Mean (SD)	1.6 (0.8)	1.3 (0.6)			
Change from baseline at week 37					
n	99	16			
Mean (SD)	-0.29 (0.85)	-0.06 (0.44)			
LS mean change (SE):	-0.29 (0.08)	-0.06 (0.21)	-0.23 (-0.67 ; 0.21)	-0.28 (-0.81, 0.26)	0.2866
p-value			0.3017		
other					
Baseline value					
n	29	4			
Mean (SD)	1.9 (1.0)	1.5 (1.0)			
Actual value at week 37					
n	29	4			
Mean (SD)	1.4 (0.8)	1.8 (1.3)			
Change from baseline at week 37					
n	29	3			
Mean (SD)	-0.48 (0.91)	0.33 (0.58)			
LS mean change (SE):	-0.48 (0.15)	0.33 (0.48)	-0.82 (-1.81 ; 0.17)	-0.96 (-2.23, 0.30)	-
p-value			0.1051		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:04:46

TABLE 2.10.3: Change from baseline (ANCOVA) in PGI-S - ITT (as randomized) Population

Table page 5 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Region group					
North-America					
Baseline value					
n	11	5			
Mean (SD)	1.9 (1.0)	1.2 (0.4)			
Actual value at week 37					
n	16	5			
Mean (SD)	1.4 (0.7)	1.2 (0.4)			
Change from baseline at week 37					
n	11	3			
Mean (SD)	-0.45 (0.69)	0.00 (0.00)			
LS mean change (SE):	-0.45 (0.25)	0.00 (0.48)	-0.45 (-1.53 ; 0.62)	-0.51 (-1.95, 0.93)	0.9428
p-value			0.4051		
Europe					
Baseline value					
n	54	10			
Mean (SD)	1.9 (0.8)	1.4 (0.8)			
Actual value at week 37					
n	52	7			
Mean (SD)	1.6 (0.9)	1.4 (0.5)			
Change from baseline at week 37					
n	52	7			
Mean (SD)	-0.25 (0.93)	0.00 (0.58)			
LS mean change (SE):	-0.25 (0.12)	0.00 (0.32)	-0.25 (-0.92 ; 0.42)	-0.30 (-1.10, 0.51)	-
p-value			0.4587		
Rest of World					
Baseline value					
n	68	9			
Mean (SD)	1.9 (0.9)	1.4 (0.7)			
Actual value at week 37					
n	68	9			
Mean (SD)	1.5 (0.8)	1.4 (1.0)			
Change from baseline at week 37					
n	67	9			
Mean (SD)	-0.36 (0.85)	0.00 (0.50)			
LS mean change (SE):	-0.36 (0.10)	-0.00 (0.28)	-0.36 (-0.94 ; 0.23)	-0.42 (-1.14, 0.29)	-
p-value			0.2293		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:04:46

TABLE 2.10.3: Change from baseline (ANCOVA) in PGI-S - ITT (as randomized) Population

Table page 6 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Weight group					
< 65 kg					
Baseline value					
n	48	4			
Mean (SD)	2.0 (1.0)	1.5 (1.0)			
Actual value at week 37					
n	50	3			
Mean (SD)	1.6 (0.9)	1.3 (0.6)			
Change from baseline at week 37					
n	47	3			
Mean (SD)	-0.36 (0.90)	0.00 (1.00)			
LS mean change (SE):	-0.36 (0.12)	-0.00 (0.48)	-0.36 (-1.35 ; 0.62)	-0.43 (-1.63, 0.77)	0.9469
p-value			0.4684		
>= 65 kg					
Baseline value					
n	82	19			
Mean (SD)	1.8 (0.8)	1.3 (0.7)			
Actual value at week 37					
n	83	17			
Mean (SD)	1.5 (0.8)	1.4 (0.8)			
Change from baseline at week 37					
n	80	15			
Mean (SD)	-0.33 (0.85)	0.00 (0.38)			
LS mean change (SE):	-0.33 (0.09)	0.00 (0.22)	-0.33 (-0.79 ; 0.14)	-0.39 (-0.95, 0.18)	-
p-value			0.1689		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:04:46

TABLE 2.10.3: Change from baseline (ANCOVA) in PGI-S - ITT (as randomized) Population

Table page 7 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by NIS at baseline group					
< 50					
Baseline value					
n	76	17			
Mean (SD)	1.7 (0.8)	1.2 (0.8)			
Actual value at week 37					
n	81	14			
Mean (SD)	1.4 (0.8)	1.2 (0.6)			
Change from baseline at week 37					
n	75	12			
Mean (SD)	-0.29 (0.77)	0.00 (0.43)			
LS mean change (SE):	-0.29 (0.10)	0.00 (0.24)	-0.29 (-0.80 ; 0.22)	-0.35 (-0.97, 0.27)	0.8680
p-value			0.2584		
>=50					
Baseline value					
n	57	7			
Mean (SD)	2.1 (0.8)	1.7 (0.5)			
Actual value at week 37					
n	55	7			
Mean (SD)	1.7 (0.9)	1.7 (1.0)			
Change from baseline at week 37					
n	55	7			
Mean (SD)	-0.36 (0.99)	0.00 (0.58)			
LS mean change (SE):	-0.36 (0.11)	-0.00 (0.31)	-0.36 (-1.02 ; 0.30)	-0.43 (-1.24, 0.37)	-
p-value			0.2777		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:04:46

TABLE 2.10.3: Change from baseline (ANCOVA) in PGI-S - ITT (as randomized) Population

Table page 8 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Previous treatment with Tetramer Stabilizer group					
yes					
Baseline value					
n	94	15			
Mean (SD)	1.9 (0.8)	1.4 (0.7)			
Actual value at week 37					
n	97	12			
Mean (SD)	1.6 (0.8)	1.4 (0.5)			
Change from baseline at week 37					
n	93	12			
Mean (SD)	-0.28 (0.85)	0.00 (0.43)			
LS mean change (SE):	-0.28 (0.09)	-0.00 (0.24)	-0.28 (-0.78 ; 0.22)	-0.33 (-0.94, 0.28)	0.7204
p-value			0.2738		
no					
Baseline value					
n	39	9			
Mean (SD)	1.9 (0.9)	1.3 (0.7)			
Actual value at week 37					
n	39	9			
Mean (SD)	1.5 (0.9)	1.3 (1.0)			
Change from baseline at week 37					
n	37	7			
Mean (SD)	-0.43 (0.90)	0.00 (0.58)			
LS mean change (SE):	-0.43 (0.14)	0.00 (0.31)	-0.43 (-1.11 ; 0.24)	-0.51 (-1.35, 0.33)	-
p-value			0.2081		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:04:46

TABLE 2.10.3: Change from baseline (ANCOVA) in PGI-S - ITT (as randomized) Population

Table page 9 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by V30M Mutation group					
yes					
Baseline value					
n	82	16			
Mean (SD)	1.8 (0.8)	1.4 (0.7)			
Actual value at week 37					
n	82	13			
Mean (SD)	1.6 (0.8)	1.4 (0.7)			
Change from baseline at week 37					
n	80	13			
Mean (SD)	-0.26 (0.88)	-0.08 (0.49)			
LS mean change (SE):	-0.26 (0.09)	-0.08 (0.23)	-0.19 (-0.67 ; 0.30)	-0.22 (-0.82, 0.37)	0.3581
p-value			0.4548		
no					
Baseline value					
n	51	8			
Mean (SD)	2.0 (1.0)	1.3 (0.7)			
Actual value at week 37					
n	54	8			
Mean (SD)	1.5 (0.9)	1.4 (0.9)			
Change from baseline at week 37					
n	50	6			
Mean (SD)	-0.42 (0.84)	0.17 (0.41)			
LS mean change (SE):	-0.42 (0.12)	0.17 (0.34)	-0.59 (-1.29 ; 0.12)	-0.70 (-1.58, 0.18)	-
p-value			0.1032		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:04:46

TABLE 2.10.3: Change from baseline (ANCOVA) in PGI-S - ITT (as randomized) Population

Table page 10 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Disease Stage group					
Stage 1					
Baseline value					
n	104	18			
Mean (SD)	1.7 (0.8)	1.3 (0.7)			
Actual value at week 37					
n	108	16			
Mean (SD)	1.4 (0.8)	1.3 (0.6)			
Change from baseline at week 37					
n	102	14			
Mean (SD)	-0.27 (0.86)	0.00 (0.39)			
LS mean change (SE):	-0.27 (0.08)	-0.00 (0.22)	-0.27 (-0.74 ; 0.19)	-0.33 (-0.90, 0.24)	0.6291
p-value			0.2464		
Stage 2					
Baseline value					
n	29	6			
Mean (SD)	2.4 (0.7)	1.5 (0.8)			
Actual value at week 37					
n	28	5			
Mean (SD)	1.9 (0.9)	1.8 (1.1)			
Change from baseline at week 37					
n	28	5			
Mean (SD)	-0.50 (0.88)	0.00 (0.71)			
LS mean change (SE):	-0.50 (0.16)	0.00 (0.37)	-0.50 (-1.29 ; 0.29)	-0.59 (-1.59, 0.41)	-
p-value			0.2154		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:04:46

TABLE 2.10.3: Change from baseline (ANCOVA) in PGI-S - ITT (as randomized) Population

Table page 11 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL					
yes					
Baseline value					
n	94	15			
Mean (SD)	1.9 (0.8)	1.4 (0.7)			
Actual value at week 37					
n	97	12			
Mean (SD)	1.6 (0.8)	1.4 (0.5)			
Change from baseline at week 37					
n	93	12			
Mean (SD)	-0.28 (0.85)	0.00 (0.43)			
LS mean change (SE):	-0.28 (0.09)	-0.00 (0.24)	-0.28 (-0.78 ; 0.22)	-0.33 (-0.94, 0.28)	0.7204
p-value			0.2738		
no					
Baseline value					
n	39	9			
Mean (SD)	1.9 (0.9)	1.3 (0.7)			
Actual value at week 37					
n	39	9			
Mean (SD)	1.5 (0.9)	1.3 (1.0)			
Change from baseline at week 37					
n	37	7			
Mean (SD)	-0.43 (0.90)	0.00 (0.58)			
LS mean change (SE):	-0.43 (0.14)	0.00 (0.31)	-0.43 (-1.11 ; 0.24)	-0.51 (-1.35, 0.33)	-
p-value			0.2081		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:04:46

TABLE 2.10.3: Change from baseline (ANCOVA) in PGI-S - ITT (as randomized) Population

Table page 12 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTENSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis					
yes					
Baseline value					
n	38	7			
Mean (SD)	2.2 (0.8)	1.9 (0.4)			
Actual value at week 37					
n	37	7			
Mean (SD)	1.7 (0.9)	2.0 (0.6)			
Change from baseline at week 37					
n	37	6			
Mean (SD)	-0.41 (0.90)	0.17 (0.41)			
LS mean change (SE):	-0.41 (0.14)	0.17 (0.34)	-0.57 (-1.29 ; 0.15)	-0.68 (-1.58, 0.23)	0.4165
p-value			0.1194		
no					
Baseline value					
n	95	17			
Mean (SD)	1.8 (0.8)	1.2 (0.7)			
Actual value at week 37					
n	99	14			
Mean (SD)	1.5 (0.8)	1.1 (0.6)			
Change from baseline at week 37					
n	93	13			
Mean (SD)	-0.29 (0.85)	-0.08 (0.49)			
LS mean change (SE):	-0.29 (0.09)	-0.08 (0.23)	-0.21 (-0.70 ; 0.27)	-0.26 (-0.84, 0.33)	-
p-value			0.3865		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:04:46

TABLE 2.10.3: Change from baseline (ANCOVA) in PGI-S - ITT (as randomized) Population

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Cardiomyopathy					
yes					
Baseline value					
n	46	9			
Mean (SD)	2.1 (0.8)	1.9 (0.3)			
Actual value at week 37					
n	47	8			
Mean (SD)	1.7 (0.9)	2.0 (0.5)			
Change from baseline at week 37					
n	45	7			
Mean (SD)	-0.36 (0.91)	0.14 (0.38)			
LS mean change (SE):	-0.36 (0.12)	0.14 (0.31)	-0.50 (-1.17 ; 0.17)	-0.59 (-1.42, 0.23)	0.5162
p-value			0.1421		
no					
Baseline value					
n	87	15			
Mean (SD)	1.7 (0.9)	1.1 (0.7)			
Actual value at week 37					
n	89	13			
Mean (SD)	1.4 (0.8)	1.0 (0.6)			
Change from baseline at week 37					
n	85	12			
Mean (SD)	-0.31 (0.85)	-0.08 (0.51)			
LS mean change (SE):	-0.31 (0.09)	-0.08 (0.24)	-0.22 (-0.73 ; 0.28)	-0.27 (-0.88, 0.35)	-
p-value			0.3866		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:04:46

TABLE 3.1.1.1: Binary Outcome Analysis: Norfolk-QoL-DN Composite Score achieving ≥ 21 improvement from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population
Table page 1 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Overall								
ITT (as randomized) Population	144	16 (11.1%)	24	2 (8.3%)	1.333* (0.327, 5.434) p=0.6882	1.173 (0.241, 5.704) p=0.8431	1.6% (-18.7%, 21.9%) p=0.8789	--
Age group								
< 65 years	100	11 (11.0%)	16	1 (6.3%)	1.760 (0.244, 12.721) p=0.5754	1.854 (0.223, 15.429) p=0.5680	4.8% (-8.6%, 18.1%) p=0.4857	0.6710
≥ 65 years	44	5 (11.4%)	8	1 (12.5%)	0.909 (0.122, 6.788) p=0.9260	0.897 (0.091, 8.887) p=0.9263	-1.1% (-25.9%, 23.6%) p=0.9283	
Sex group								
Male	100	12 (12.0%)	16	1 (6.3%)	1.920 (0.268, 13.775) p=0.5165	2.045 (0.247, 16.908) p=0.5067	5.8% (-7.7%, 19.2%) p=0.4025	0.4911
Female	44	4 (9.1%)	8	1 (12.5%)	0.727 (0.093, 5.693) p=0.7616	0.700 (0.068, 7.222) p=0.7645	-3.4% (-27.8%, 21.0%) p=0.7846	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:09:36

TABLE 3.1.1.1: Binary Outcome Analysis: Norfolk-QoL-DN Composite Score achieving ≥ 21 improvement from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population
Table page 2 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Race group								
white	112	13 (11.6%)	19	1 (5.3%)	2.205 (0.306, 15.893) p=0.4325	2.364 (0.291, 19.206) p=0.4210	6.3% (-5.3%, 18.0%) p=0.2863	0.2652
other	30	3 (10.0%)	4	1 (25.0%)	0.400 (0.054, 2.980) p=0.3712	0.333 (0.026, 4.304) p=0.4000	-15.0% (-58.8%, 28.8%) p=0.5018	
Region group								
North-America	21	1 (4.8%)	5	2 (40.0%)	0.119 (0.013, 1.067) p=0.0572	0.075 (0.005, 1.105) p=0.0591	-33.5% (-78.5%, 11.5%) p=0.1440	0.0768
Europe	54	4 (7.4%)	10	0 (0.0%)	1.800* (0.104, 31.091) p=0.6860	1.871* (0.094, 37.451) p=0.6819	9.5% (-53.1%, 72.1%) p=0.7668	
Rest of World	69	11 (15.9%)	9	0 (0.0%)	3.286* (0.209, 51.542) p=0.3970	3.735* (0.203, 68.786) p=0.3753	17.6% (-48.4%, 83.6%) p=0.6012	
Weight group								
< 65 kg	52	5 (9.6%)	4	0 (0.0%)	1.038* (0.067, 16.168) p=0.9789	1.042* (0.049, 22.053) p=0.9792	11.6% (-86.9%, 110.0%) p=0.8178	0.9250
≥ 65 kg	89	11 (12.4%)	19	2 (10.5%)	1.174 (0.283, 4.872) p=0.8250	1.199 (0.243, 5.910) p=0.8238	1.7% (-15.9%, 19.4%) p=0.8466	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:09:37

TABLE 3.1.1.1: Binary Outcome Analysis: Norfolk-QoL-DN Composite Score achieving ≥ 21 improvement from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population
Table page 3 of 5.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
NIS at baseline group									
< 50	87	8 (9.2%)	17	2 (11.8%)	0.782 (0.182, 3.365) p=0.7408	0.759 (0.147, 3.934) p=0.7431	-2.6% (-19.0%, 13.9%) p=0.7599	0.4378	
>=50	57	8 (14.0%)	7	0 (0.0%)	2.345* (0.149, 36.853) p=0.5443	2.576* (0.134, 49.397) p=0.5302	14.0% (-60.6%, 88.7%) p=0.7124		
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	10 (10.0%)	15	0 (0.0%)	3.327* (0.205, 54.032) p=0.3980	3.597* (0.200, 64.570) p=0.3850	11.9% (-39.1%, 63.0%) p=0.6468	0.2802	
no	44	6 (13.6%)	9	2 (22.2%)	0.614 (0.147, 2.566) p=0.5035	0.553 (0.092, 3.316) p=0.5165	-8.2% (-38.6%, 22.3%) p=0.5988		
V30M Mutation group									
yes	85	14 (16.5%)	16	0 (0.0%)	5.733* (0.359, 91.555) p=0.2168	6.692* (0.380, 117.981) p=0.1942	18.1% (-31.6%, 67.8%) p=0.4756	0.0124*	
no	59	2 (3.4%)	8	2 (25.0%)	0.136 (0.022, 0.833) p=0.0310	0.105 (0.012, 0.888) p=0.0386	-20.6% (-52.4%, 11.2%) p=0.2047		

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:09:37

TABLE 3.1.1.1: Binary Outcome Analysis: Norfolk-QoL-DN Composite Score achieving ≥ 21 improvement from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population
Table page 4 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Disease Stage group								
Stage 1	115	10 (8.7%)	18	2 (11.1%)	0.783 (0.186, 3.285) p=0.7377	0.762 (0.153, 3.799) p=0.7401	-2.3% (-20.0%, 15.4%) p=0.7990	0.3087
Stage 2	29	6 (20.7%)	6	0 (0.0%)	3.033* (0.193, 47.748) p=0.4301	3.596* (0.178, 72.565) p=0.4038	22.1% (-59.4%, 103.6%) p=0.5948	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL								
yes	100	10 (10.0%)	15	0 (0.0%)	3.327* (0.205, 54.032) p=0.3980	3.597* (0.200, 64.570) p=0.3850	11.9% (-39.1%, 63.0%) p=0.6468	0.2802
no	44	6 (13.6%)	9	2 (22.2%)	0.614 (0.147, 2.566) p=0.5035	0.553 (0.092, 3.316) p=0.5165	-8.2% (-38.6%, 22.3%) p=0.5988	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis								
yes	39	5 (12.8%)	7	1 (14.3%)	0.897 (0.123, 6.569) p=0.9151	0.882 (0.087, 8.941) p=0.9156	-1.5% (-29.4%, 26.5%) p=0.9182	0.6902
no	105	11 (10.5%)	17	1 (5.9%)	1.781 (0.245, 12.924) p=0.5682	1.872 (0.226, 15.515) p=0.5610	4.6% (-8.0%, 17.2%) p=0.4758	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:09:37

TABLE 3.1.1.1: Binary Outcome Analysis: Norfolk-QoL-DN Composite Score achieving ≥ 21 improvement from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population
Table page 5 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Cardiomyopathy								
yes	49	5 (10.2%)	9	1 (11.1%)	0.918 (0.121, 6.964) p=0.9343	0.909 (0.093, 8.847) p=0.9346	-0.9% (-23.1%, 21.3%) p=0.9362	0.6542
no	95	11 (11.6%)	15	1 (6.7%)	1.737 (0.241, 12.496) p=0.5835	1.833 (0.219, 15.333) p=0.5759	4.9% (-9.3%, 19.1%) p=0.4968	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR:

Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:09:37

TABLE 3.1.1.2: Binary Outcome Analysis: Norfolk-QoL-DN Composite Score with >= 21 deterioration from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population
Table page 1 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Overall								
ITT (as randomized) Population	144	6 (4.2%)	24	0 (0.0%)	2.241* (0.130, 38.553) p=0.5782	2.300* (0.125, 42.144) p=0.5747	5.7% (-34.3%, 45.6%) p=0.7811	--
Age group								
< 65 years	100	4 (4.0%)	16	0 (0.0%)	1.515* (0.085, 26.884) p=0.7772	1.539* (0.079, 29.936) p=0.7759	6.2% (-43.1%, 55.6%) p=0.8051	0.8719
>= 65 years	44	2 (4.5%)	8	0 (0.0%)	1.000* (0.052, 19.122) p=1.0000	1.000* (0.044, 22.746) p=1.0000	6.7% (-63.1%, 76.6%) p=0.8501	
Sex group								
Male	100	4 (4.0%)	16	0 (0.0%)	1.515* (0.085, 26.884) p=0.7772	1.539* (0.079, 29.936) p=0.7759	6.2% (-43.1%, 55.6%) p=0.8051	0.8719
Female	44	2 (4.5%)	8	0 (0.0%)	1.000* (0.052, 19.122) p=1.0000	1.000* (0.044, 22.746) p=1.0000	6.7% (-63.1%, 76.6%) p=0.8501	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:09:41

TABLE 3.1.1.2: Binary Outcome Analysis: Norfolk-QoL-DN Composite Score with >= 21 deterioration from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population
Table page 2 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Race group								
white	112	3 (2.7%)	19	0 (0.0%)	1.239* (0.067, 23.082) p=0.8858	1.247* (0.062, 25.091) p=0.8856	4.9% (-40.3%, 50.2%) p=0.8307	0.9610
other	30	3 (10.0%)	4	0 (0.0%)	1.129* (0.068, 18.727) p=0.9325	1.145* (0.050, 26.105) p=0.9322	11.9% (-86.9%, 110.7%) p=0.8127	
Region group								
North-America	21	0 (0.0%)	5	0 (0.0%)	0.273* (0.006, 12.370) p=0.5044	0.256* (0.005, 14.396) p=0.5073	-0.0% (-97.5%, 97.5%) p=1.0000	0.8326
Europe	54	2 (3.7%)	10	0 (0.0%)	1.000* (0.051, 19.425) p=1.0000	1.000* (0.045, 22.372) p=1.0000	5.9% (-56.5%, 68.4%) p=0.8525	
Rest of World	69	4 (5.8%)	9	0 (0.0%)	1.286* (0.075, 22.130) p=0.8626	1.305* (0.065, 26.217) p=0.8619	7.9% (-57.8%, 73.7%) p=0.8130	
Weight group								
< 65 kg	52	2 (3.8%)	4	0 (0.0%)	0.472* (0.026, 8.527) p=0.6109	0.446* (0.018, 10.776) p=0.6188	6.1% (-92.3%, 104.4%) p=0.9038	0.5093
>= 65 kg	89	4 (4.5%)	19	0 (0.0%)	2.000* (0.112, 35.674) p=0.6373	2.053* (0.106, 39.725) p=0.6343	6.7% (-38.7%, 52.1%) p=0.7728	

Notes:
Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.
[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.
[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.
All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.
Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.
N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:09:41

TABLE 3.1.1.2: Binary Outcome Analysis: Norfolk-QoL-DN Composite Score with ≥ 21 deterioration from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population
Table page 3 of 5.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
NIS at baseline group									
< 50	87	2 (2.3%)	17	0 (0.0%)	1.023* (0.051, 20.414) p=0.9883	1.023* (0.047, 22.258) p=0.9883	4.6% (-43.4%, 52.5%) p=0.8518	0.8897	
>=50	57	4 (7.0%)	7	0 (0.0%)	1.241* (0.074, 20.966) p=0.8808	1.262* (0.062, 25.854) p=0.8802	9.1% (-65.5%, 83.6%) p=0.8110		
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	5 (5.0%)	15	0 (0.0%)	1.743* (0.101, 30.024) p=0.7022	1.785* (0.094, 33.920) p=0.6996	7.2% (-43.8%, 58.1%) p=0.7827	0.6397	
no	44	1 (2.3%)	9	0 (0.0%)	0.667* (0.029, 15.195) p=0.7994	0.655* (0.025, 17.354) p=0.8003	4.5% (-61.3%, 70.4%) p=0.8925		
V30M Mutation group									
yes	85	2 (2.4%)	16	0 (0.0%)	0.988* (0.050, 19.683) p=0.9939	0.988* (0.045, 21.539) p=0.9939	2.4% (2.4%, 2.4%) p=.	0.8401	
no	59	4 (6.8%)	8	0 (0.0%)	1.350* (0.079, 23.026) p=0.8357	1.378* (0.068, 27.953) p=0.8347	6.8% (6.8%, 6.8%) p=.		

Notes:
Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.
[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.
[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.
All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.
Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.
N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:09:41

TABLE 3.1.1.2: Binary Outcome Analysis: Norfolk-QoL-DN Composite Score with >= 21 deterioration from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population
Table page 4 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Disease Stage group								
Stage 1	115	5 (4.3%)	18	0 (0.0%)	1.802* (0.104, 31.277) p=0.6860	1.842* (0.098, 34.719) p=0.6836	4.3% (-42.0%, 50.7%) p=0.8541	0.6836
Stage 2	29	1 (3.4%)	6	0 (0.0%)	0.700* (0.032, 15.431) p=0.8212	0.684* (0.025, 18.776) p=0.8223	3.4% (-76.8%, 83.7%) p=0.9329	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL								
yes	100	5 (5.0%)	15	0 (0.0%)	1.743* (0.101, 30.024) p=0.7022	1.785* (0.094, 33.920) p=0.6996	7.2% (-43.8%, 58.1%) p=0.7827	0.6397
no	44	1 (2.3%)	9	0 (0.0%)	0.667* (0.029, 15.195) p=0.7994	0.655* (0.025, 17.354) p=0.8003	4.5% (-61.3%, 70.4%) p=0.8925	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis								
yes	39	2 (5.1%)	7	0 (0.0%)	1.000* (0.053, 18.915) p=1.0000	1.000* (0.043, 23.010) p=1.0000	7.3% (-67.4%, 82.0%) p=0.8482	0.8860
no	105	4 (3.8%)	17	0 (0.0%)	1.528* (0.086, 27.190) p=0.7727	1.552* (0.080, 30.109) p=0.7715	6.0% (-41.8%, 53.9%) p=0.8050	

Notes:
Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.
[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.
[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.
All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.
Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.
N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:09:41

TABLE 3.1.1.2: Binary Outcome Analysis: Norfolk-QoL-DN Composite Score with >= 21 deterioration from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population
Table page 5 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Cardiomyopathy								
yes	49	3 (6.1%)	9	0 (0.0%)	1.400* (0.078, 25.049) p=0.8192	1.430* (0.068, 30.024) p=0.8178	6.1% (6.1%, 6.1%) p=.	0.8718
no	95	3 (3.2%)	15	0 (0.0%)	1.167* (0.063, 21.535) p=0.9175	1.173* (0.058, 23.835) p=0.9173	3.2% (3.2%, 3.2%) p=.	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:09:42

TABLE 3.1.1.3: Change from baseline (ANCOVA) in Norfolk-QoL-DN Composite Score - ITT (as randomized) Population

Table page 1 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Overall					
Baseline value					
n	137	24			
Mean (SD)	44.1 (26.6)	40.1 (21.5)			
Actual value at week 35					
n	135	20			
Mean (SD)	38.5 (26.8)	34.3 (22.0)			
Change from baseline at week 35					
n	130	20			
Mean (SD)	-4.79 (16.51)	-2.97 (12.09)			
LS mean change (SE):	-2.23 (1.67)	-2.28 (3.47)	0.05 (-7.18 ; 7.29)	0.00 (-0.47, 0.48)	-
p-value			0.9881		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:09:44

TABLE 3.1.1.3: Change from baseline (ANCOVA) in Norfolk-QoL-DN Composite Score - ITT (as randomized) Population

Table page 2 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Age group					
< 65 years					
Baseline value					
n	96	16			
Mean (SD)	41.9 (26.4)	36.1 (24.1)			
Actual value at week 35					
n	94	13			
Mean (SD)	36.3 (26.6)	27.7 (20.0)			
Change from baseline at week 35					
n	91	13			
Mean (SD)	-4.85 (16.50)	-3.38 (11.93)			
LS mean change (SE):	-4.85 (1.69)	-3.38 (4.47)	-1.46 (-10.91 ; 7.99)	-0.09 (-0.68, 0.50)	0.9018
p-value			0.7602		
>= 65 years					
Baseline value					
n	41	8			
Mean (SD)	49.3 (26.7)	47.9 (13.0)			
Actual value at week 35					
n	41	7			
Mean (SD)	43.4 (27.0)	46.6 (21.5)			
Change from baseline at week 35					
n	39	7			
Mean (SD)	-4.66 (16.76)	-2.19 (13.31)			
LS mean change (SE):	-4.66 (2.58)	-2.19 (6.09)	-2.47 (-15.55 ; 10.61)	-0.15 (-0.98, 0.68)	-
p-value			0.7094		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:09:44

TABLE 3.1.1.3: Change from baseline (ANCOVA) in Norfolk-QoL-DN Composite Score - ITT (as randomized) Population

Table page 3 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Sex group					
Male					
Baseline value					
n	98	16			
Mean (SD)	44.7 (25.6)	47.7 (20.0)			
Actual value at week 35					
n	94	13			
Mean (SD)	39.6 (26.4)	43.2 (21.4)			
Change from baseline at week 35					
n	93	13			
Mean (SD)	-4.86 (16.11)	-2.46 (12.88)			
LS mean change (SE):	-4.86 (1.67)	-2.46 (4.47)	-2.40 (-11.83 ; 7.04)	-0.15 (-0.74, 0.44)	0.8374
p-value			0.6163		
Female					
Baseline value					
n	39	8			
Mean (SD)	42.5 (29.3)	24.8 (16.3)			
Actual value at week 35					
n	41	7			
Mean (SD)	35.8 (27.9)	17.7 (10.7)			
Change from baseline at week 35					
n	37	7			
Mean (SD)	-4.62 (17.72)	-3.90 (11.40)			
LS mean change (SE):	-4.62 (2.65)	-3.90 (6.09)	-0.72 (-13.85 ; 12.42)	-0.04 (-0.88, 0.79)	-
p-value			0.9144		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:09:44

TABLE 3.1.1.3: Change from baseline (ANCOVA) in Norfolk-QoL-DN Composite Score - ITT (as randomized) Population

Table page 4 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Race group					
white					
Baseline value					
n	107	19			
Mean (SD)	44.1 (26.8)	37.5 (19.4)			
Actual value at week 35					
n	103	16			
Mean (SD)	37.8 (25.0)	31.6 (17.8)			
Change from baseline at week 35					
n	100	16			
Mean (SD)	-5.88 (15.82)	-2.14 (11.51)			
LS mean change (SE):	-5.88 (1.60)	-2.14 (4.01)	-3.73 (-12.27 ; 4.81)	-0.23 (-0.77, 0.30)	0.3989
p-value			0.3891		
other					
Baseline value					
n	28	4			
Mean (SD)	44.3 (25.5)	51.5 (32.8)			
Actual value at week 35					
n	30	4			
Mean (SD)	39.9 (31.5)	45.3 (35.7)			
Change from baseline at week 35					
n	28	4			
Mean (SD)	-1.86 (18.83)	-6.25 (15.69)			
LS mean change (SE):	-1.86 (3.03)	-6.25 (8.02)	4.39 (-12.56 ; 21.35)	0.27 (-0.83, 1.36)	-
p-value			0.6093		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:09:44

TABLE 3.1.1.3: Change from baseline (ANCOVA) in Norfolk-QoL-DN Composite Score - ITT (as randomized) Population

Table page 5 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Region group					
North-America					
Baseline value					
n	16	5			
Mean (SD)	40.5 (28.3)	35.3 (23.5)			
Actual value at week 35					
n	18	5			
Mean (SD)	32.8 (28.0)	23.2 (14.8)			
Change from baseline at week 35					
n	15	5			
Mean (SD)	-6.14 (12.91)	-12.06 (13.40)			
LS mean change (SE):	-6.14 (4.13)	-12.06 (7.15)	5.92 (-10.39 ; 22.24)	0.35 (-0.74, 1.45)	0.3139
p-value			0.4744		
Europe					
Baseline value					
n	54	10			
Mean (SD)	42.0 (27.2)	43.8 (20.7)			
Actual value at week 35					
n	50	7			
Mean (SD)	38.5 (26.3)	35.9 (17.9)			
Change from baseline at week 35					
n	50	7			
Mean (SD)	-2.25 (13.39)	-2.57 (6.70)			
LS mean change (SE):	-2.25 (2.26)	-2.57 (6.04)	0.32 (-12.43 ; 13.07)	0.02 (-0.79, 0.83)	-
p-value			0.9606		
Rest of World					
Baseline value					
n	67	9			
Mean (SD)	46.6 (25.8)	38.6 (23.1)			
Actual value at week 35					
n	67	8			
Mean (SD)	40.0 (27.1)	39.9 (28.0)			
Change from baseline at week 35					
n	65	8			
Mean (SD)	-6.43 (19.18)	2.38 (12.81)			
LS mean change (SE):	-6.43 (1.98)	2.38 (5.65)	-8.80 (-20.64 ; 3.03)	-0.54 (-1.30, 0.21)	-
p-value			0.1437		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:09:44

TABLE 3.1.1.3: Change from baseline (ANCOVA) in Norfolk-QoL-DN Composite Score - ITT (as randomized) Population

Table page 6 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Weight group					
< 65 kg					
Baseline value					
n	51	4			
Mean (SD)	46.8 (28.8)	41.3 (25.6)			
Actual value at week 35					
n	51	3			
Mean (SD)	43.2 (27.7)	31.7 (10.7)			
Change from baseline at week 35					
n	50	3			
Mean (SD)	-3.26 (14.20)	1.67 (7.37)			
LS mean change (SE):	-3.26 (2.30)	1.67 (9.39)	-4.93 (-24.03 ; 14.18)	-0.30 (-1.49, 0.90)	0.7885
p-value			0.6110		
>= 65 kg					
Baseline value					
n	83	19			
Mean (SD)	43.5 (25.1)	40.5 (21.7)			
Actual value at week 35					
n	81	16			
Mean (SD)	36.3 (26.2)	35.4 (24.2)			
Change from baseline at week 35					
n	77	16			
Mean (SD)	-6.02 (18.12)	-3.96 (13.13)			
LS mean change (SE):	-6.02 (1.85)	-3.96 (4.06)	-2.07 (-10.89 ; 6.76)	-0.13 (-0.67, 0.42)	-
p-value			0.6445		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:09:44

TABLE 3.1.1.3: Change from baseline (ANCOVA) in Norfolk-QoL-DN Composite Score - ITT (as randomized) Population

Table page 7 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by NIS at baseline group					
< 50					
Baseline value					
n	81	17			
Mean (SD)	35.9 (24.6)	35.2 (21.1)			
Actual value at week 35					
n	81	13			
Mean (SD)	29.7 (23.9)	24.4 (15.5)			
Change from baseline at week 35					
n	77	13			
Mean (SD)	-5.63 (15.18)	-5.02 (10.53)			
LS mean change (SE):	-5.63 (1.83)	-5.02 (4.45)	-0.61 (-10.13 ; 8.91)	-0.04 (-0.63, 0.56)	0.6365
p-value			0.8997		
>=50					
Baseline value					
n	56	7			
Mean (SD)	55.9 (25.0)	51.9 (18.9)			
Actual value at week 35					
n	54	7			
Mean (SD)	51.6 (25.7)	52.7 (20.9)			
Change from baseline at week 35					
n	53	7			
Mean (SD)	-3.57 (18.36)	0.86 (14.67)			
LS mean change (SE):	-3.57 (2.21)	0.86 (6.07)	-4.42 (-17.19 ; 8.34)	-0.27 (-1.08, 0.53)	-
p-value			0.4946		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:09:44

TABLE 3.1.1.3: Change from baseline (ANCOVA) in Norfolk-QoL-DN Composite Score - ITT (as randomized) Population

Table page 8 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Previous treatment with Tetramer Stabilizer group					
yes					
Baseline value					
n	97	15			
Mean (SD)	42.9 (24.8)	36.5 (20.8)			
Actual value at week 35					
n	94	11			
Mean (SD)	38.0 (25.3)	33.5 (23.3)			
Change from baseline at week 35					
n	93	11			
Mean (SD)	-5.10 (16.98)	3.36 (8.95)			
LS mean change (SE):	-5.10 (1.65)	3.36 (4.80)	-8.46 (-18.49 ; 1.56)	-0.53 (-1.16, 0.11)	0.0537
p-value			0.0973		
no					
Baseline value					
n	40	9			
Mean (SD)	47.0 (30.7)	45.9 (22.5)			
Actual value at week 35					
n	41	9			
Mean (SD)	39.5 (30.3)	35.2 (21.5)			
Change from baseline at week 35					
n	37	9			
Mean (SD)	-4.01 (15.48)	-10.70 (11.18)			
LS mean change (SE):	-4.01 (2.62)	-10.70 (5.30)	6.69 (-4.99 ; 18.38)	0.41 (-0.34, 1.17)	-
p-value			0.2597		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:09:44

TABLE 3.1.1.3: Change from baseline (ANCOVA) in Norfolk-QoL-DN Composite Score - ITT (as randomized) Population

Table page 9 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by V30M Mutation group					
yes					
Baseline value					
n	84	16			
Mean (SD)	44.4 (25.3)	41.4 (18.4)			
Actual value at week 35					
n	80	12			
Mean (SD)	37.3 (24.3)	38.8 (20.9)			
Change from baseline at week 35					
n	79	12			
Mean (SD)	-6.64 (17.69)	1.58 (10.89)			
LS mean change (SE):	-6.64 (1.78)	1.58 (4.57)	-8.22 (-17.93 ; 1.48)	-0.51 (-1.14, 0.11)	0.0402
p-value			0.0960		
no					
Baseline value					
n	53	8			
Mean (SD)	43.6 (28.8)	37.3 (27.9)			
Actual value at week 35					
n	55	8			
Mean (SD)	40.1 (30.3)	27.5 (23.1)			
Change from baseline at week 35					
n	51	8			
Mean (SD)	-1.92 (14.20)	-9.79 (11.04)			
LS mean change (SE):	-1.92 (2.22)	-9.79 (5.60)	7.87 (-4.04 ; 19.77)	0.49 (-0.28, 1.26)	-
p-value			0.1937		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:09:44

TABLE 3.1.1.3: Change from baseline (ANCOVA) in Norfolk-QoL-DN Composite Score - ITT (as randomized) Population

Table page 10 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Disease Stage group					
Stage 1					
Baseline value					
n	109	18			
Mean (SD)	38.5 (25.2)	35.5 (21.7)			
Actual value at week 35					
n	107	15			
Mean (SD)	32.5 (24.9)	27.2 (16.3)			
Change from baseline at week 35					
n	103	15			
Mean (SD)	-4.99 (15.76)	-3.82 (11.90)			
LS mean change (SE):	-4.99 (1.59)	-3.82 (4.16)	-1.17 (-9.97 ; 7.63)	-0.07 (-0.62, 0.48)	0.7868
p-value			0.7927		
Stage 2					
Baseline value					
n	28	6			
Mean (SD)	66.0 (19.9)	53.7 (15.3)			
Actual value at week 35					
n	28	5			
Mean (SD)	61.2 (21.6)	55.6 (24.7)			
Change from baseline at week 35					
n	27	5			
Mean (SD)	-4.02 (19.42)	-0.40 (13.70)			
LS mean change (SE):	-4.02 (3.10)	-0.40 (7.20)	-3.62 (-19.12 ; 11.89)	-0.22 (-1.21, 0.78)	-
p-value			0.6455		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:09:45

TABLE 3.1.1.3: Change from baseline (ANCOVA) in Norfolk-QoL-DN Composite Score - ITT (as randomized) Population

Table page 11 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL					
yes					
Baseline value					
n	97	15			
Mean (SD)	42.9 (24.8)	36.5 (20.8)			
Actual value at week 35					
n	94	11			
Mean (SD)	38.0 (25.3)	33.5 (23.3)			
Change from baseline at week 35					
n	93	11			
Mean (SD)	-5.10 (16.98)	3.36 (8.95)			
LS mean change (SE):	-5.10 (1.65)	3.36 (4.80)	-8.46 (-18.49 ; 1.56)	-0.53 (-1.16, 0.11)	0.0537
p-value			0.0973		
no					
Baseline value					
n	40	9			
Mean (SD)	47.0 (30.7)	45.9 (22.5)			
Actual value at week 35					
n	41	9			
Mean (SD)	39.5 (30.3)	35.2 (21.5)			
Change from baseline at week 35					
n	37	9			
Mean (SD)	-4.01 (15.48)	-10.70 (11.18)			
LS mean change (SE):	-4.01 (2.62)	-10.70 (5.30)	6.69 (-4.99 ; 18.38)	0.41 (-0.34, 1.17)	-
p-value			0.2597		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:09:45

TABLE 3.1.1.3: Change from baseline (ANCOVA) in Norfolk-QoL-DN Composite Score - ITT (as randomized) Population

Table page 12 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis					
yes					
Baseline value					
n	38	7			
Mean (SD)	54.5 (27.9)	47.7 (25.8)			
Actual value at week 35					
n	37	7			
Mean (SD)	50.3 (28.4)	45.9 (27.5)			
Change from baseline at week 35					
n	36	7			
Mean (SD)	-4.60 (17.85)	-1.86 (13.62)			
LS mean change (SE):	-4.60 (2.69)	-1.86 (6.09)	-2.74 (-15.90 ; 10.42)	-0.17 (-1.00, 0.67)	0.8606
p-value			0.6812		
no					
Baseline value					
n	99	17			
Mean (SD)	40.1 (25.1)	36.9 (19.4)			
Actual value at week 35					
n	98	13			
Mean (SD)	34.0 (24.9)	28.1 (16.3)			
Change from baseline at week 35					
n	94	13			
Mean (SD)	-4.86 (16.07)	-3.56 (11.74)			
LS mean change (SE):	-4.86 (1.66)	-3.56 (4.47)	-1.30 (-10.73 ; 8.13)	-0.08 (-0.67, 0.51)	-
p-value			0.7855		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:09:45

TABLE 3.1.1.3: Change from baseline (ANCOVA) in Norfolk-QoL-DN Composite Score - ITT (as randomized) Population

Table page 13 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Cardiomyopathy					
yes					
Baseline value					
n	48	9			
Mean (SD)	53.9 (27.7)	49.0 (22.5)			
Actual value at week 35					
n	47	8			
Mean (SD)	50.4 (28.0)	46.6 (25.5)			
Change from baseline at week 35					
n	46	8			
Mean (SD)	-3.77 (17.43)	-2.00 (12.62)			
LS mean change (SE):	-3.77 (2.37)	-2.00 (5.69)	-1.77 (-13.96 ; 10.43)	-0.11 (-0.88, 0.66)	0.9973
p-value			0.7749		
no					
Baseline value					
n	89	15			
Mean (SD)	38.8 (24.5)	34.7 (19.7)			
Actual value at week 35					
n	88	12			
Mean (SD)	32.1 (23.9)	26.1 (15.3)			
Change from baseline at week 35					
n	84	12			
Mean (SD)	-5.35 (16.07)	-3.61 (12.26)			
LS mean change (SE):	-5.35 (1.76)	-3.61 (4.65)	-1.74 (-11.56 ; 8.08)	-0.11 (-0.72, 0.51)	-
p-value			0.7267		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:09:45

TABLE 3.1.2.1: Binary Outcome Analysis: Norfolk-QoL-DN physical functioning/large fiber neuropathy achieving ≥ 9 improvement from baseline - ITT (as randomized) Population

Table page 1 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI) p-value	OR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value	
Overall								
ITT (as randomized) Population	144	29 (20.1%)	24	4 (16.7%)	1.083 (0.427, 2.746) p=0.8668	1.155 (0.351, 3.801) p=0.8127	2.9% (-16.1%, 22.0%) p=0.7631	--
Age group								
< 65 years	100	18 (18.0%)	16	3 (18.8%)	0.960 (0.319, 2.891) p=0.9421	0.951 (0.245, 3.688) p=0.9423	-0.8% (-21.3%, 19.8%) p=0.9430	0.4546
≥ 65 years	44	11 (25.0%)	8	1 (12.5%)	2.000 (0.298, 13.418) p=0.4754	2.333 (0.258, 21.134) p=0.4511	12.5% (-13.7%, 38.7%) p=0.3506	
Sex group								
Male	100	20 (20.0%)	16	3 (18.8%)	1.067 (0.358, 3.181) p=0.9078	1.083 (0.282, 4.169) p=0.9073	1.2% (-19.4%, 21.9%) p=0.9056	0.7002
Female	44	9 (20.5%)	8	1 (12.5%)	1.636 (0.239, 11.203) p=0.6158	1.800 (0.196, 16.567) p=0.6037	8.0% (-17.9%, 33.8%) p=0.5461	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:09:49

TABLE 3.1.2.1: Binary Outcome Analysis: Norfolk-QoL-DN physical functioning/large fiber neuropathy achieving ≥ 9 improvement from baseline - ITT (as randomized) Population

Table page 2 of 5.

	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Race group								
white	112	24 (21.4%)	19	3 (15.8%)	1.357 (0.453, 4.066) p=0.5854	1.455 (0.391, 5.408) p=0.5760	5.6% (-12.4%, 23.7%) p=0.5408	0.5324
other	30	5 (16.7%)	4	1 (25.0%)	0.667 (0.102, 4.354) p=0.6719	0.600 (0.051, 7.012) p=0.6838	-8.3% (-52.8%, 36.1%) p=0.7135	
Region group								
North-America	21	2 (9.5%)	5	2 (40.0%)	0.238 (0.043, 1.303) p=0.0980	0.158 (0.016, 1.587) p=0.1169	-30.5% (-75.2%, 14.3%) p=0.1818	0.1294
Europe	54	6 (11.1%)	10	1 (10.0%)	1.111 (0.149, 8.264) p=0.9180	1.125 (0.121, 10.499) p=0.9177	1.1% (-19.3%, 21.5%) p=0.9150	
Rest of World	69	21 (30.4%)	9	1 (11.1%)	2.739 (0.417, 17.987) p=0.2940	3.500 (0.411, 29.783) p=0.2515	19.3% (-3.9%, 42.5%) p=0.1030	
Weight group								
< 65 kg	52	11 (21.2%)	4	0 (0.0%)	2.170* (0.149, 31.610) p=0.5709	2.494* (0.125, 49.786) p=0.5497	21.2% (21.2%, 21.2%) p=.	0.5272
>= 65 kg	89	18 (20.2%)	19	4 (21.1%)	0.961 (0.367, 2.518) p=0.9350	0.951 (0.281, 3.214) p=0.9352	-0.8% (-0.8%, -0.8%) p=.	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:09:49

TABLE 3.1.2.1: Binary Outcome Analysis: Norfolk-QoL-DN physical functioning/large fiber neuropathy achieving ≥ 9 improvement from baseline - ITT (as randomized) Population

Table page 3 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
NIS at baseline group								
< 50	87	14 (16.1%)	17	2 (11.8%)	1.368 (0.342, 5.478) p=0.6582	1.438 (0.296, 7.000) p=0.6525	4.3% (-12.8%, 21.5%) p=0.6210	0.7532
≥ 50	57	15 (26.3%)	7	2 (28.6%)	0.921 (0.264, 3.212) p=0.8973	0.893 (0.156, 5.100) p=0.8986	-2.3% (-37.6%, 33.1%) p=0.9005	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group								
yes	100	20 (20.0%)	15	0 (0.0%)	6.495* (0.413, 102.149) p=0.1832	7.894* (0.453, 137.518) p=0.1565	21.5% (-29.8%, 72.7%) p=0.4120	0.0220*
no	44	9 (20.5%)	9	4 (44.4%)	0.460 (0.181, 1.172) p=0.1036	0.321 (0.071, 1.448) p=0.1394	-22.8% (-57.7%, 12.0%) p=0.1990	
V30M Mutation group								
yes	85	22 (25.9%)	16	1 (6.3%)	4.141 (0.600, 28.574) p=0.1493	5.238 (0.653, 41.996) p=0.1190	19.6% (4.6%, 34.7%) p=0.0107	0.0103*
no	59	7 (11.9%)	8	3 (37.5%)	0.316 (0.102, 0.982) p=0.0465	0.224 (0.044, 1.150) p=0.0731	-25.6% (-60.2%, 8.9%) p=0.1458	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:09:49

TABLE 3.1.2.1: Binary Outcome Analysis: Norfolk-QoL-DN physical functioning/large fiber neuropathy achieving ≥ 9 improvement from baseline - ITT (as randomized) Population

Table page 4 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Disease Stage group								
Stage 1	115	21 (18.3%)	18	3 (16.7%)	1.096 (0.364, 3.301) p=0.8711	1.117 (0.296, 4.210) p=0.8701	1.6% (-17.0%, 20.2%) p=0.8667	0.6411
Stage 2	29	8 (27.6%)	6	1 (16.7%)	1.655 (0.252, 10.889) p=0.6001	1.905 (0.192, 18.928) p=0.5823	10.9% (-23.0%, 44.9%) p=0.5287	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL								
yes	100	20 (20.0%)	15	0 (0.0%)	6.495* (0.413, 102.149) p=0.1832	7.894* (0.453, 137.518) p=0.1565	21.5% (-29.8%, 72.7%) p=0.4120	0.0220*
no	44	9 (20.5%)	9	4 (44.4%)	0.460 (0.181, 1.172) p=0.1036	0.321 (0.071, 1.448) p=0.1394	-22.8% (-57.7%, 12.0%) p=0.1990	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis								
yes	39	7 (17.9%)	7	1 (14.3%)	1.256 (0.182, 8.697) p=0.8171	1.312 (0.136, 12.698) p=0.8143	3.7% (-24.9%, 32.2%) p=0.8017	0.9898
no	105	22 (21.0%)	17	3 (17.6%)	1.187 (0.398, 3.539) p=0.7580	1.237 (0.326, 4.689) p=0.7545	3.3% (-16.4%, 23.0%) p=0.7426	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:09:49

TABLE 3.1.2.1: Binary Outcome Analysis: Norfolk-QoL-DN physical functioning/large fiber neuropathy achieving ≥ 9 improvement from baseline - ITT (as randomized) Population

Table page 5 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Cardiomyopathy								
yes	49	10 (20.4%)	9	1 (11.1%)	1.837 (0.267, 12.639) p=0.5367	2.051 (0.229, 18.363) p=0.5206	9.3% (-14.1%, 32.7%) p=0.4367	0.5817
no	95	19 (20.0%)	15	3 (20.0%)	1.000 (0.337, 2.972) p=1.0000	1.000 (0.256, 3.902) p=1.0000	-0.0% (-21.8%, 21.8%) p=1.0000	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:09:49

TABLE 3.1.2.2: Binary Outcome Analysis: Norfolk-QoL-DN physical functioning/large fiber neuropathy achieving ≥ 9 improvement from baseline - ITT (as randomized) Population

Table page 1 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Overall								
ITT (as randomized) Population	144	15 (10.4%)	24	3 (12.5%)	0.961 (0.308, 2.998) p=0.9451	0.918 (0.237, 3.559) p=0.9011	0.4% (-17.8%, 18.6%) p=0.9625	--
Age group								
< 65 years	100	11 (11.0%)	16	2 (12.5%)	0.880 (0.215, 3.609) p=0.8591	0.865 (0.173, 4.322) p=0.8599	-1.5% (-18.8%, 15.8%) p=0.8653	0.9017
≥ 65 years	44	4 (9.1%)	8	1 (12.5%)	0.727 (0.093, 5.693) p=0.7616	0.700 (0.068, 7.222) p=0.7645	-3.4% (-27.8%, 21.0%) p=0.7846	
Sex group								
Male	100	11 (11.0%)	16	2 (12.5%)	0.880 (0.215, 3.609) p=0.8591	0.865 (0.173, 4.322) p=0.8599	-1.5% (-18.8%, 15.8%) p=0.8653	0.9017
Female	44	4 (9.1%)	8	1 (12.5%)	0.727 (0.093, 5.693) p=0.7616	0.700 (0.068, 7.222) p=0.7645	-3.4% (-27.8%, 21.0%) p=0.7846	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:09:53

TABLE 3.1.2.2: Binary Outcome Analysis: Norfolk-QoL-DN physical functioning/large fiber neuropathy achieving ≥ 9 improvement from baseline - ITT (as randomized) Population

Table page 2 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Race group								
white	112	11 (9.8%)	19	3 (15.8%)	0.622 (0.191, 2.025) p=0.4305	0.581 (0.146, 2.312) p=0.4408	-6.0% (-23.3%, 11.3%) p=0.4989	0.5875
other	30	4 (13.3%)	4	0 (0.0%)	1.452* (0.091, 23.047) p=0.7916	1.528* (0.070, 33.518) p=0.7878	13.3% (-85.4%, 112.1%) p=0.7913	
Region group								
North-America	21	1 (4.8%)	5	0 (0.0%)	0.818* (0.038, 17.637) p=0.8981	0.805* (0.029, 22.625) p=0.8985	4.8% (4.8%, 4.8%) p=.	0.5175
Europe	54	3 (5.6%)	10	0 (0.0%)	1.400* (0.078, 25.231) p=0.8196	1.427* (0.069, 29.734) p=0.8184	5.6% (5.6%, 5.6%) p=.	
Rest of World	69	11 (15.9%)	9	3 (33.3%)	0.478 (0.164, 1.396) p=0.1771	0.379 (0.082, 1.749) p=0.2138	-17.4% (-17.4%, -17.4%) p=.	
Weight group								
< 65 kg	52	7 (13.5%)	4	0 (0.0%)	1.415* (0.094, 21.308) p=0.8019	1.484* (0.072, 30.464) p=0.7981	15.2% (-83.3%, 113.8%) p=0.7618	0.5680
≥ 65 kg	89	8 (9.0%)	19	3 (15.8%)	0.569 (0.166, 1.950) p=0.3697	0.527 (0.126, 2.204) p=0.3800	-6.5% (-25.6%, 12.6%) p=0.5065	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:09:53

TABLE 3.1.2.2: Binary Outcome Analysis: Norfolk-QoL-DN physical functioning/large fiber neuropathy achieving ≥ 9 improvement from baseline - ITT (as randomized) Population

Table page 3 of 5.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
NIS at baseline group									
< 50	87	7 (8.0%)	17	1 (5.9%)	1.368 (0.180, 10.413) p=0.7623	1.400 (0.161, 12.175) p=0.7604	2.2% (-10.4%, 14.7%) p=0.7357	0.3315	
>=50	57	8 (14.0%)	7	2 (28.6%)	0.491 (0.129, 1.868) p=0.2970	0.408 (0.067, 2.474) p=0.3298	-14.5% (-49.2%, 20.1%) p=0.4111		
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	10 (10.0%)	15	2 (13.3%)	0.750 (0.182, 3.096) p=0.6909	0.722 (0.142, 3.670) p=0.6948	-3.3% (-21.5%, 14.8%) p=0.7193	0.8123	
no	44	5 (11.4%)	9	1 (11.1%)	1.023 (0.135, 7.739) p=0.9826	1.026 (0.105, 10.005) p=0.9826	0.3% (-22.3%, 22.8%) p=0.9825		
V30M Mutation group									
yes	85	8 (9.4%)	16	3 (18.8%)	0.502 (0.149, 1.691) p=0.2661	0.450 (0.105, 1.922) p=0.2811	-9.3% (-29.4%, 10.8%) p=0.3627	0.2692	
no	59	7 (11.9%)	8	0 (0.0%)	2.250* (0.140, 36.111) p=0.5669	2.429* (0.127, 46.540) p=0.5560	11.9% (-8.2%, 32.0%) p=0.2475		

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:09:54

TABLE 3.1.2.2: Binary Outcome Analysis: Norfolk-QoL-DN physical functioning/large fiber neuropathy achieving ≥ 9 improvement from baseline - ITT (as randomized) Population

Table page 4 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Disease Stage group								
Stage 1	115	10 (8.7%)	18	2 (11.1%)	0.783 (0.186, 3.285) p=0.7377	0.762 (0.153, 3.799) p=0.7401	-2.4% (-17.8%, 13.0%) p=0.7586	0.8812
Stage 2	29	5 (17.2%)	6	1 (16.7%)	1.034 (0.146, 7.336) p=0.9729	1.042 (0.099, 10.959) p=0.9729	0.6% (-32.3%, 33.4%) p=0.9726	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL								
yes	100	10 (10.0%)	15	2 (13.3%)	0.750 (0.182, 3.096) p=0.6909	0.722 (0.142, 3.670) p=0.6948	-3.3% (-21.5%, 14.8%) p=0.7193	0.8123
no	44	5 (11.4%)	9	1 (11.1%)	1.023 (0.135, 7.739) p=0.9826	1.026 (0.105, 10.005) p=0.9826	0.3% (-22.3%, 22.8%) p=0.9825	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis								
yes	39	5 (12.8%)	7	1 (14.3%)	0.897 (0.123, 6.569) p=0.9151	0.882 (0.087, 8.941) p=0.9156	-1.5% (-29.4%, 26.5%) p=0.9182	0.9662
no	105	10 (9.5%)	17	2 (11.8%)	0.810 (0.194, 3.380) p=0.7720	0.789 (0.157, 3.961) p=0.7739	-2.2% (-18.6%, 14.1%) p=0.7877	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:09:54

TABLE 3.1.2.2: Binary Outcome Analysis: Norfolk-QoL-DN physical functioning/large fiber neuropathy achieving ≥ 9 improvement from baseline - ITT (as randomized) Population

Table page 5 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Cardiomyopathy								
yes	49	7 (14.3%)	9	1 (11.1%)	1.286 (0.179, 9.229) p=0.8027	1.333 (0.144, 12.369) p=0.8002	3.2% (-19.6%, 25.9%) p=0.7845	0.6053
no	95	8 (8.4%)	15	2 (13.3%)	0.632 (0.148, 2.694) p=0.5347	0.598 (0.114, 3.129) p=0.5423	-4.9% (-23.0%, 13.2%) p=0.5945	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:09:54

TABLE 3.1.2.3: Change from baseline (ANCOVA) in Norfolk-QoL-DN physical functioning/large fiber neuropathy - ITT (as randomized) Population

Table page 1 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Overall					
Baseline value					
n	143	24			
Mean (SD)	21.5 (14.7)	20.5 (12.9)			
Actual value at week 35					
n	139	20			
Mean (SD)	18.6 (15.0)	17.3 (13.0)			
Change from baseline at week 35					
n	138	20			
Mean (SD)	-2.40 (10.13)	-2.05 (8.81)			
LS mean change (SE):	-0.31 (1.00)	-0.83 (2.12)	0.52 (-3.87 ; 4.91)	0.04 (-0.43, 0.52)	-
p-value			0.8156		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:09:56

TABLE 3.1.2.3: Change from baseline (ANCOVA) in Norfolk-QoL-DN physical functioning/large fiber neuropathy - ITT (as randomized) Population

Table page 2 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTENSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Age group					
< 65 years					
Baseline value					
n	100	16			
Mean (SD)	20.0 (14.4)	17.8 (14.7)			
Actual value at week 35					
n	96	13			
Mean (SD)	17.5 (14.8)	13.5 (12.9)			
Change from baseline at week 35					
n	96	13			
Mean (SD)	-2.17 (9.57)	-2.23 (8.61)			
LS mean change (SE):	-2.17 (1.02)	-2.23 (2.79)	0.06 (-5.80 ; 5.92)	0.01 (-0.58, 0.59)	0.8054
p-value			0.9843		
>= 65 years					
Baseline value					
n	43	8			
Mean (SD)	24.9 (15.0)	25.9 (6.1)			
Actual value at week 35					
n	43	7			
Mean (SD)	21.3 (15.5)	24.3 (10.7)			
Change from baseline at week 35					
n	42	7			
Mean (SD)	-2.90 (11.43)	-1.71 (9.86)			
LS mean change (SE):	-2.90 (1.55)	-1.71 (3.80)	-1.19 (-9.29 ; 6.91)	-0.12 (-0.94, 0.71)	-
p-value			0.7719		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:09:56

TABLE 3.1.2.3: Change from baseline (ANCOVA) in Norfolk-QoL-DN physical functioning/large fiber neuropathy - ITT (as randomized) Population

Table page 3 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Sex group					
Male					
Baseline value					
n	100	16			
Mean (SD)	21.6 (13.9)	24.4 (11.9)			
Actual value at week 35					
n	97	13			
Mean (SD)	19.2 (14.8)	22.1 (13.1)			
Change from baseline at week 35					
n	97	13			
Mean (SD)	-2.26 (9.93)	-1.77 (8.97)			
LS mean change (SE):	-2.26 (1.02)	-1.77 (2.79)	-0.49 (-6.35 ; 5.37)	-0.05 (-0.63, 0.54)	0.9467
p-value			0.8694		
Female					
Baseline value					
n	43	8			
Mean (SD)	21.2 (16.6)	12.6 (11.8)			
Actual value at week 35					
n	42	7			
Mean (SD)	17.5 (15.8)	8.4 (7.0)			
Change from baseline at week 35					
n	41	7			
Mean (SD)	-2.72 (10.72)	-2.57 (9.18)			
LS mean change (SE):	-2.72 (1.57)	-2.57 (3.80)	-0.15 (-8.26 ; 7.97)	-0.01 (-0.84, 0.81)	-
p-value			0.9711		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:09:56

TABLE 3.1.2.3: Change from baseline (ANCOVA) in Norfolk-QoL-DN physical functioning/large fiber neuropathy - ITT (as randomized) Population

Table page 4 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Race group					
white					
Baseline value					
n	111	19			
Mean (SD)	21.4 (15.0)	18.4 (11.0)			
Actual value at week 35					
n	107	16			
Mean (SD)	18.1 (14.3)	15.2 (9.9)			
Change from baseline at week 35					
n	106	16			
Mean (SD)	-2.82 (9.99)	-1.69 (8.62)			
LS mean change (SE):	-2.82 (0.98)	-1.69 (2.52)	-1.13 (-6.47 ; 4.21)	-0.11 (-0.64, 0.42)	0.5688
p-value			0.6767		
other					
Baseline value					
n	30	4			
Mean (SD)	21.7 (13.6)	29.3 (20.5)			
Actual value at week 35					
n	30	4			
Mean (SD)	20.5 (17.1)	25.8 (21.3)			
Change from baseline at week 35					
n	30	4			
Mean (SD)	-1.20 (10.95)	-3.50 (10.79)			
LS mean change (SE):	-1.20 (1.84)	-3.50 (5.04)	2.30 (-8.30 ; 12.90)	0.22 (-0.86, 1.31)	-
p-value			0.6686		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:09:56

TABLE 3.1.2.3: Change from baseline (ANCOVA) in Norfolk-QoL-DN physical functioning/large fiber neuropathy - ITT (as randomized) Population

Table page 5 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Region group					
North-America					
Baseline value					
n	21	5			
Mean (SD)	19.1 (16.8)	22.2 (15.5)			
Actual value at week 35					
n	20	5			
Mean (SD)	16.8 (17.1)	13.8 (9.7)			
Change from baseline at week 35					
n	20	5			
Mean (SD)	-1.53 (7.47)	-8.40 (10.81)			
LS mean change (SE):	-1.53 (2.22)	-8.40 (4.44)	6.87 (-2.93 ; 16.67)	0.67 (-0.39, 1.73)	0.0645
p-value			0.1678		
Europe					
Baseline value					
n	54	10			
Mean (SD)	20.6 (15.4)	21.3 (10.8)			
Actual value at week 35					
n	51	7			
Mean (SD)	18.4 (15.1)	15.3 (9.4)			
Change from baseline at week 35					
n	51	7			
Mean (SD)	-1.39 (8.02)	-3.71 (5.53)			
LS mean change (SE):	-1.39 (1.39)	-3.71 (3.75)	2.32 (-5.58 ; 10.22)	0.23 (-0.58, 1.04)	-
p-value			0.5622		
Rest of World					
Baseline value					
n	68	9			
Mean (SD)	22.9 (13.4)	18.6 (15.0)			
Actual value at week 35					
n	68	8			
Mean (SD)	19.4 (14.5)	21.3 (17.2)			
Change from baseline at week 35					
n	67	8			
Mean (SD)	-3.42 (12.10)	3.38 (7.25)			
LS mean change (SE):	-3.42 (1.21)	3.38 (3.51)	-6.79 (-14.12 ; 0.54)	-0.68 (-1.43, 0.08)	-
p-value			0.0691		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:09:56

TABLE 3.1.2.3: Change from baseline (ANCOVA) in Norfolk-QoL-DN physical functioning/large fiber neuropathy - ITT (as randomized) Population

Table page 6 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Weight group					
< 65 kg					
Baseline value					
n	52	4			
Mean (SD)	23.5 (16.1)	19.8 (13.5)			
Actual value at week 35					
n	51	3			
Mean (SD)	21.6 (15.8)	14.3 (9.7)			
Change from baseline at week 35					
n	51	3			
Mean (SD)	-1.36 (9.70)	-0.33 (1.53)			
LS mean change (SE):	-1.36 (1.42)	-0.33 (5.86)	-1.03 (-12.93 ; 10.87)	-0.10 (-1.29, 1.09)	0.9703
p-value			0.8645		
>= 65 kg					
Baseline value					
n	88	19			
Mean (SD)	20.8 (13.8)	20.9 (13.5)			
Actual value at week 35					
n	85	16			
Mean (SD)	17.3 (14.5)	18.2 (14.0)			
Change from baseline at week 35					
n	84	16			
Mean (SD)	-3.10 (10.56)	-2.31 (9.86)			
LS mean change (SE):	-3.10 (1.11)	-2.31 (2.54)	-0.78 (-6.25 ; 4.68)	-0.08 (-0.62, 0.46)	-
p-value			0.7776		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:09:56

TABLE 3.1.2.3: Change from baseline (ANCOVA) in Norfolk-QoL-DN physical functioning/large fiber neuropathy - ITT (as randomized) Population

Table page 7 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by NIS at baseline group					
< 50					
Baseline value					
n	87	17			
Mean (SD)	17.4 (14.4)	18.1 (12.3)			
Actual value at week 35					
n	85	13			
Mean (SD)	14.2 (13.7)	12.6 (9.2)			
Change from baseline at week 35					
n	85	13			
Mean (SD)	-2.77 (8.99)	-3.00 (8.27)			
LS mean change (SE):	-2.77 (1.09)	-3.00 (2.78)	0.23 (-5.67 ; 6.13)	0.02 (-0.57, 0.61)	0.7299
p-value			0.9390		
>=50					
Baseline value					
n	56	7			
Mean (SD)	27.8 (13.0)	26.3 (13.5)			
Actual value at week 35					
n	54	7			
Mean (SD)	25.7 (14.4)	26.0 (15.1)			
Change from baseline at week 35					
n	53	7			
Mean (SD)	-1.79 (11.81)	-0.29 (10.18)			
LS mean change (SE):	-1.79 (1.38)	-0.29 (3.79)	-1.51 (-9.47 ; 6.46)	-0.15 (-0.95, 0.66)	-
p-value			0.7092		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:09:56

TABLE 3.1.2.3: Change from baseline (ANCOVA) in Norfolk-QoL-DN physical functioning/large fiber neuropathy - ITT (as randomized) Population

Table page 8 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Previous treatment with Tetramer Stabilizer group					
yes					
Baseline value					
n	100	15			
Mean (SD)	20.3 (13.8)	17.7 (11.0)			
Actual value at week 35					
n	98	11			
Mean (SD)	17.6 (14.3)	16.5 (13.1)			
Change from baseline at week 35					
n	98	11			
Mean (SD)	-2.73 (10.19)	1.73 (5.46)			
LS mean change (SE):	-2.73 (1.00)	1.73 (2.99)	-4.46 (-10.69 ; 1.77)	-0.45 (-1.08, 0.19)	0.0496
p-value			0.1593		
no					
Baseline value					
n	43	9			
Mean (SD)	24.3 (16.5)	25.0 (15.2)			
Actual value at week 35					
n	41	9			
Mean (SD)	21.1 (16.7)	18.3 (13.6)			
Change from baseline at week 35					
n	40	9			
Mean (SD)	-1.56 (10.08)	-6.67 (10.17)			
LS mean change (SE):	-1.56 (1.57)	-6.67 (3.31)	5.10 (-2.13 ; 12.33)	0.51 (-0.24, 1.26)	-
p-value			0.1653		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:09:56

TABLE 3.1.2.3: Change from baseline (ANCOVA) in Norfolk-QoL-DN physical functioning/large fiber neuropathy - ITT (as randomized) Population

Table page 9 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by V30M Mutation group					
yes					
Baseline value					
n	84	16			
Mean (SD)	21.7 (13.9)	19.3 (10.2)			
Actual value at week 35					
n	81	12			
Mean (SD)	17.4 (13.7)	19.1 (11.9)			
Change from baseline at week 35					
n	80	12			
Mean (SD)	-3.88 (10.81)	2.00 (6.28)			
LS mean change (SE):	-3.88 (1.09)	2.00 (2.81)	-5.87 (-11.84 ; 0.09)	-0.60 (-1.22, 0.02)	0.0047
p-value			0.0534		
no					
Baseline value					
n	59	8			
Mean (SD)	21.2 (15.8)	22.8 (17.8)			
Actual value at week 35					
n	58	8			
Mean (SD)	20.3 (16.7)	14.6 (14.9)			
Change from baseline at week 35					
n	58	8			
Mean (SD)	-0.35 (8.81)	-8.13 (8.85)			
LS mean change (SE):	-0.35 (1.28)	-8.12 (3.45)	7.77 (0.51 ; 15.03)	0.79 (0.02, 1.55)	-
p-value			0.0362		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:09:56

TABLE 3.1.2.3: Change from baseline (ANCOVA) in Norfolk-QoL-DN physical functioning/large fiber neuropathy - ITT (as randomized) Population

Table page 10 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Disease Stage group					
Stage 1					
Baseline value					
n	115	18			
Mean (SD)	18.6 (14.0)	17.7 (12.7)			
Actual value at week 35					
n	111	15			
Mean (SD)	15.3 (13.8)	13.1 (8.6)			
Change from baseline at week 35					
n	111	15			
Mean (SD)	-2.81 (9.19)	-2.93 (9.20)			
LS mean change (SE):	-2.81 (0.95)	-2.93 (2.58)	0.13 (-5.31 ; 5.56)	0.01 (-0.53, 0.56)	0.7985
p-value			0.9633		
Stage 2					
Baseline value					
n	28	6			
Mean (SD)	33.1 (11.7)	28.7 (10.8)			
Actual value at week 35					
n	28	5			
Mean (SD)	32.0 (12.1)	30.0 (16.5)			
Change from baseline at week 35					
n	27	5			
Mean (SD)	-0.70 (13.43)	0.60 (7.80)			
LS mean change (SE):	-0.70 (1.92)	0.60 (4.47)	-1.30 (-10.92 ; 8.32)	-0.13 (-1.12, 0.87)	-
p-value			0.7893		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:09:57

TABLE 3.1.2.3: Change from baseline (ANCOVA) in Norfolk-QoL-DN physical functioning/large fiber neuropathy - ITT (as randomized) Population

Table page 11 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL					
yes					
Baseline value					
n	100	15			
Mean (SD)	20.3 (13.8)	17.7 (11.0)			
Actual value at week 35					
n	98	11			
Mean (SD)	17.6 (14.3)	16.5 (13.1)			
Change from baseline at week 35					
n	98	11			
Mean (SD)	-2.73 (10.19)	1.73 (5.46)			
LS mean change (SE):	-2.73 (1.00)	1.73 (2.99)	-4.46 (-10.69 ; 1.77)	-0.45 (-1.08, 0.19)	0.0496
p-value			0.1593		
no					
Baseline value					
n	43	9			
Mean (SD)	24.3 (16.5)	25.0 (15.2)			
Actual value at week 35					
n	41	9			
Mean (SD)	21.1 (16.7)	18.3 (13.6)			
Change from baseline at week 35					
n	40	9			
Mean (SD)	-1.56 (10.08)	-6.67 (10.17)			
LS mean change (SE):	-1.56 (1.57)	-6.67 (3.31)	5.10 (-2.13 ; 12.33)	0.51 (-0.24, 1.26)	-
p-value			0.1653		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:09:57

TABLE 3.1.2.3: Change from baseline (ANCOVA) in Norfolk-QoL-DN physical functioning/large fiber neuropathy - ITT (as randomized) Population

Table page 12 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis					
yes					
Baseline value					
n	39	7			
Mean (SD)	28.2 (14.4)	25.9 (15.4)			
Actual value at week 35					
n	38	7			
Mean (SD)	25.8 (16.0)	25.0 (16.1)			
Change from baseline at week 35					
n	38	7			
Mean (SD)	-1.83 (11.22)	-0.86 (9.15)			
LS mean change (SE):	-1.83 (1.63)	-0.86 (3.79)	-0.97 (-9.13 ; 7.18)	-0.10 (-0.92, 0.73)	0.8357
p-value			0.8140		
no					
Baseline value					
n	104	17			
Mean (SD)	18.9 (14.0)	18.2 (11.6)			
Actual value at week 35					
n	101	13			
Mean (SD)	16.0 (13.8)	13.2 (9.1)			
Change from baseline at week 35					
n	100	13			
Mean (SD)	-2.61 (9.74)	-2.69 (8.93)			
LS mean change (SE):	-2.61 (1.00)	-2.69 (2.78)	0.08 (-5.76 ; 5.93)	0.01 (-0.58, 0.59)	-
p-value			0.9778		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:09:57

TABLE 3.1.2.3: Change from baseline (ANCOVA) in Norfolk-QoL-DN physical functioning/large fiber neuropathy - ITT (as randomized) Population

Table page 13 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Cardiomyopathy					
yes					
Baseline value					
n	49	9			
Mean (SD)	27.9 (14.7)	25.4 (13.5)			
Actual value at week 35					
n	48	8			
Mean (SD)	25.6 (15.6)	25.0 (14.9)			
Change from baseline at week 35					
n	48	8			
Mean (SD)	-1.82 (10.78)	-1.13 (8.51)			
LS mean change (SE):	-1.82 (1.45)	-1.12 (3.55)	-0.70 (-8.27 ; 6.87)	-0.07 (-0.83, 0.70)	0.8926
p-value			0.8556		
no					
Baseline value					
n	94	15			
Mean (SD)	18.1 (13.6)	17.5 (12.0)			
Actual value at week 35					
n	91	12			
Mean (SD)	15.0 (13.4)	12.2 (8.8)			
Change from baseline at week 35					
n	90	12			
Mean (SD)	-2.70 (9.82)	-2.67 (9.33)			
LS mean change (SE):	-2.70 (1.06)	-2.67 (2.90)	-0.03 (-6.13 ; 6.06)	-0.00 (-0.61, 0.61)	-
p-value			0.9914		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:09:57

TABLE 3.1.3.1: Binary Outcome Analysis: Norfolk-QoL-DN activities of daily living achieving ≥ 3 improvement from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population

Table page 1 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Overall								
ITT (as randomized) Population	144	18 (12.5%)	24	0 (0.0%)	6.379* (0.397, 102.496) p=0.1909	7.166* (0.418, 122.914) p=0.1744	8.1% (-29.3%, 45.4%) p=0.6714	--
Age group								
< 65 years	100	12 (12.0%)	16	0 (0.0%)	4.208* (0.261, 67.801) p=0.3109	4.661* (0.263, 82.630) p=0.2941	12.0% (12.0%, 12.0%) p=.	0.9764
≥ 65 years	44	6 (13.6%)	8	0 (0.0%)	2.600* (0.160, 42.161) p=0.5014	2.870* (0.147, 55.989) p=0.4868	13.6% (13.6%, 13.6%) p=.	
Sex group								
Male	100	11 (11.0%)	16	0 (0.0%)	3.871* (0.239, 62.677) p=0.3407	4.240* (0.238, 75.514) p=0.3255	12.9% (-36.6%, 62.4%) p=0.6097	0.7813
Female	44	7 (15.9%)	8	0 (0.0%)	3.000* (0.188, 47.963) p=0.4373	3.400* (0.177, 65.479) p=0.4174	17.6% (-52.7%, 87.8%) p=0.6242	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:01

TABLE 3.1.3.1: Binary Outcome Analysis: Norfolk-QoL-DN activities of daily living achieving ≥ 3 improvement from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population

Table page 2 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Race group								
white	112	15 (13.4%)	19	0 (0.0%)	5.487* (0.342, 88.064) p=0.2294	6.200* (0.356, 108.026) p=0.2108	15.2% (-30.3%, 60.7%) p=0.5134	0.4514
other	30	3 (10.0%)	4	0 (0.0%)	1.129* (0.068, 18.727) p=0.9325	1.145* (0.050, 26.105) p=0.9322	11.9% (-86.9%, 110.7%) p=0.8127	
Region group								
North-America	21	3 (14.3%)	5	0 (0.0%)	1.909* (0.114, 32.104) p=0.6534	2.081* (0.093, 46.769) p=0.6444	16.0% (-73.2%, 105.2%) p=0.7247	0.6172
Europe	54	3 (5.6%)	10	0 (0.0%)	1.400* (0.078, 25.231) p=0.8196	1.427* (0.069, 29.734) p=0.8184	7.7% (-54.8%, 70.2%) p=0.8092	
Rest of World	69	12 (17.4%)	9	0 (0.0%)	3.571* (0.229, 55.752) p=0.3639	4.130* (0.225, 75.734) p=0.3392	19.0% (-47.1%, 85.0%) p=0.5732	
Weight group								
< 65 kg	52	4 (7.7%)	4	0 (0.0%)	0.849* (0.053, 13.606) p=0.9080	0.835* (0.038, 18.119) p=0.9086	7.7% (7.7%, 7.7%) p=.	0.1760
≥ 65 kg	89	14 (15.7%)	19	0 (0.0%)	6.444* (0.401, 103.592) p=0.1885	7.490* (0.428, 131.157) p=0.1680	15.7% (15.7%, 15.7%) p=.	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:01

TABLE 3.1.3.1: Binary Outcome Analysis: Norfolk-QoL-DN activities of daily living achieving ≥ 3 improvement from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population

Table page 3 of 5.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
NIS at baseline group									
< 50	87	11 (12.6%)	17	0 (0.0%)	4.705* (0.290, 76.263) p=0.2759	5.261* (0.296, 93.603) p=0.2583	14.5% (-33.7%, 62.6%) p=0.5564	0.7370	
>=50	57	7 (12.3%)	7	0 (0.0%)	2.069* (0.130, 32.874) p=0.6064	2.228* (0.115, 43.149) p=0.5963	14.1% (-60.6%, 88.8%) p=0.7111		
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	12 (12.0%)	15	0 (0.0%)	3.960* (0.246, 63.651) p=0.3314	4.379* (0.246, 77.825) p=0.3145	13.8% (-37.3%, 65.0%) p=0.5955	0.9690	
no	44	6 (13.6%)	9	0 (0.0%)	2.889* (0.177, 47.205) p=0.4567	3.208* (0.166, 62.076) p=0.4407	15.4% (-50.9%, 81.7%) p=0.6488		
V30M Mutation group									
yes	85	12 (14.1%)	16	0 (0.0%)	4.942* (0.307, 79.532) p=0.2597	5.612* (0.316, 99.647) p=0.2399	15.9% (-33.8%, 65.5%) p=0.5314	0.5054	
no	59	6 (10.2%)	8	0 (0.0%)	1.950* (0.120, 31.742) p=0.6389	2.065* (0.106, 40.102) p=0.6317	12.1% (-57.8%, 82.0%) p=0.7342		

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:01

TABLE 3.1.3.1: Binary Outcome Analysis: Norfolk-QoL-DN activities of daily living achieving ≥ 3 improvement from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population

Table page 4 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Disease Stage group								
Stage 1	115	12 (10.4%)	18	0 (0.0%)	4.095* (0.253, 66.320) p=0.3211	4.469* (0.253, 78.787) p=0.3066	12.4% (-34.3%, 59.0%) p=0.6037	0.6128
Stage 2	29	6 (20.7%)	6	0 (0.0%)	3.033* (0.193, 47.748) p=0.4301	3.596* (0.178, 72.565) p=0.4038	22.1% (-59.4%, 103.6%) p=0.5948	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL								
yes	100	12 (12.0%)	15	0 (0.0%)	3.960* (0.246, 63.651) p=0.3314	4.379* (0.246, 77.825) p=0.3145	13.8% (-37.3%, 65.0%) p=0.5955	0.9690
no	44	6 (13.6%)	9	0 (0.0%)	2.889* (0.177, 47.205) p=0.4567	3.208* (0.166, 62.076) p=0.4407	15.4% (-50.9%, 81.7%) p=0.6488	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis								
yes	39	8 (20.5%)	7	0 (0.0%)	3.400* (0.218, 53.148) p=0.3830	4.048* (0.209, 78.209) p=0.3548	21.9% (-53.3%, 97.2%) p=0.5676	0.5089
no	105	10 (9.5%)	17	0 (0.0%)	3.566* (0.218, 58.215) p=0.3722	3.848* (0.215, 68.720) p=0.3595	11.5% (-36.5%, 59.5%) p=0.6390	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:01

TABLE 3.1.3.1: Binary Outcome Analysis: Norfolk-QoL-DN activities of daily living achieving ≥ 3 improvement from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population

Table page 5 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Cardiomyopathy								
yes	49	9 (18.4%)	9	0 (0.0%)	3.800* (0.240, 60.134) p=0.3434	4.457* (0.238, 83.488) p=0.3175	19.9% (-46.4%, 86.2%) p=0.5565	0.4872
no	95	9 (9.5%)	15	0 (0.0%)	3.167* (0.194, 51.770) p=0.4188	3.405* (0.188, 61.552) p=0.4068	11.4% (-39.6%, 62.5%) p=0.6607	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:01

TABLE 3.1.3.2: Binary Outcome Analysis: Norfolk-QoL-DN activities of daily living with >= 3 deterioration from baseline to week 35 - ITT (as randomized)
Population

Table page 1 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI) p=0.5642	OR (95% CI) p=0.6087	RD (95% CI) p=0.8037	
Overall								
ITT (as randomized) Population	144	18 (12.5%)	24	4 (16.7%)	0.744 (0.272, 2.033) p=0.5642	0.731 (0.220, 2.426) p=0.6087	-2.0% (-17.9%, 13.9%) p=0.8037	--
Age group								
< 65 years	100	13 (13.0%)	16	2 (12.5%)	1.040 (0.259, 4.184) p=0.9560	1.046 (0.213, 5.140) p=0.9559	0.5% (-17.0%, 18.0%) p=0.9553	0.4205
>= 65 years	44	5 (11.4%)	8	2 (25.0%)	0.455 (0.106, 1.951) p=0.2887	0.385 (0.060, 2.450) p=0.3118	-13.6% (-45.1%, 17.8%) p=0.3952	
Sex group								
Male	100	15 (15.0%)	16	3 (18.8%)	0.800 (0.261, 2.456) p=0.6966	0.765 (0.194, 3.010) p=0.7012	-3.8% (-24.1%, 16.6%) p=0.7182	0.9245
Female	44	3 (6.8%)	8	1 (12.5%)	0.545 (0.065, 4.609) p=0.5778	0.512 (0.046, 5.651) p=0.5849	-5.7% (-29.8%, 18.4%) p=0.6440	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:06

TABLE 3.1.3.2: Binary Outcome Analysis: Norfolk-QoL-DN activities of daily living with >= 3 deterioration from baseline to week 35 - ITT (as randomized)
Population

Table page 2 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Race group								
white	112	12 (10.7%)	19	3 (15.8%)	0.679 (0.211, 2.182) p=0.5152	0.640 (0.162, 2.521) p=0.5234	-5.1% (-22.4%, 12.3%) p=0.5668	0.8785
other	30	5 (16.7%)	4	1 (25.0%)	0.667 (0.102, 4.354) p=0.6719	0.600 (0.051, 7.012) p=0.6838	-8.3% (-52.8%, 36.1%) p=0.7135	
Region group								
North-America	21	1 (4.8%)	5	0 (0.0%)	0.818* (0.038, 17.637) p=0.8981	0.805* (0.029, 22.625) p=0.8985	4.8% (4.8%, 4.8%) p=.	0.9170
Europe	54	8 (14.8%)	10	2 (20.0%)	0.741 (0.184, 2.988) p=0.6733	0.696 (0.124, 3.892) p=0.6795	-5.2% (-5.2%, -5.2%) p=.	
Rest of World	69	9 (13.0%)	9	2 (22.2%)	0.587 (0.150, 2.300) p=0.4445	0.525 (0.094, 2.934) p=0.4629	-9.2% (-9.2%, -9.2%) p=.	
Weight group								
< 65 kg	52	10 (19.2%)	4	1 (25.0%)	0.769 (0.129, 4.591) p=0.7735	0.714 (0.067, 7.610) p=0.7804	-5.8% (-49.5%, 38.0%) p=0.7961	0.9910
>= 65 kg	89	8 (9.0%)	19	3 (15.8%)	0.569 (0.166, 1.950) p=0.3697	0.527 (0.126, 2.204) p=0.3800	-6.8% (-24.2%, 10.6%) p=0.4447	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:06

TABLE 3.1.3.2: Binary Outcome Analysis: Norfolk-QoL-DN activities of daily living with ≥ 3 deterioration from baseline to week 35 - ITT (as randomized)
Population

Table page 3 of 5.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
NIS at baseline group									
< 50	87	5 (5.7%)	17	1 (5.9%)	0.977 (0.122, 7.845) p=0.9825	0.976 (0.107, 8.919) p=0.9826	-0.1% (-12.3%, 12.1%) p=0.9827	0.2981	
>=50	57	13 (22.8%)	7	3 (42.9%)	0.532 (0.200, 1.417) p=0.2070	0.394 (0.078, 1.990) p=0.2597	-20.1% (-58.3%, 18.2%) p=0.3042		
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	14 (14.0%)	15	3 (20.0%)	0.700 (0.228, 2.151) p=0.5335	0.651 (0.163, 2.603) p=0.5439	-6.0% (-27.4%, 15.4%) p=0.5818	0.7902	
no	44	4 (9.1%)	9	1 (11.1%)	0.818 (0.103, 6.488) p=0.8494	0.800 (0.079, 8.133) p=0.8504	-2.0% (-24.2%, 20.2%) p=0.8586		
V30M Mutation group									
yes	85	10 (11.8%)	16	3 (18.8%)	0.627 (0.194, 2.031) p=0.4367	0.578 (0.140, 2.386) p=0.4484	-7.0% (-27.3%, 13.3%) p=0.5003	0.6356	
no	59	8 (13.6%)	8	1 (12.5%)	1.085 (0.155, 7.573) p=0.9346	1.098 (0.119, 10.150) p=0.9343	1.1% (-23.5%, 25.6%) p=0.9325		

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:06

TABLE 3.1.3.2: Binary Outcome Analysis: Norfolk-QoL-DN activities of daily living with ≥ 3 deterioration from baseline to week 35 - ITT (as randomized)
Population

Table page 4 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Disease Stage group								
Stage 1	115	13 (11.3%)	18	2 (11.1%)	1.017 (0.250, 4.140) p=0.9808	1.020 (0.210, 4.946) p=0.9808	0.2% (-15.4%, 15.8%) p=0.9807	0.4289
Stage 2	29	5 (17.2%)	6	2 (33.3%)	0.517 (0.130, 2.065) p=0.3506	0.417 (0.059, 2.934) p=0.3793	-16.1% (-56.2%, 24.1%) p=0.4321	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL								
yes	100	14 (14.0%)	15	3 (20.0%)	0.700 (0.228, 2.151) p=0.5335	0.651 (0.163, 2.603) p=0.5439	-6.0% (-27.4%, 15.4%) p=0.5818	0.7902
no	44	4 (9.1%)	9	1 (11.1%)	0.818 (0.103, 6.488) p=0.8494	0.800 (0.079, 8.133) p=0.8504	-2.0% (-24.2%, 20.2%) p=0.8586	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis								
yes	39	5 (12.8%)	7	2 (28.6%)	0.449 (0.108, 1.873) p=0.2717	0.368 (0.056, 2.432) p=0.2993	-15.8% (-50.8%, 19.3%) p=0.3787	0.3780
no	105	13 (12.4%)	17	2 (11.8%)	1.052 (0.260, 4.258) p=0.9429	1.060 (0.217, 5.174) p=0.9428	0.6% (-15.9%, 17.2%) p=0.9419	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:06

TABLE 3.1.3.2: Binary Outcome Analysis: Norfolk-QoL-DN activities of daily living with >= 3 deterioration from baseline to week 35 - ITT (as randomized)
Population

Table page 5 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Cardiomyopathy								
yes	49	10 (20.4%)	9	2 (22.2%)	0.918 (0.240, 3.513) p=0.9010	0.897 (0.161, 5.003) p=0.9018	-1.8% (-31.2%, 27.6%) p=0.9038	0.8856
no	95	8 (8.4%)	15	2 (13.3%)	0.632 (0.148, 2.694) p=0.5347	0.598 (0.114, 3.129) p=0.5423	-4.9% (-23.0%, 13.2%) p=0.5945	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:07

TABLE 3.1.3.3: Change from baseline (ANCOVA) in Norfolk-QoL-DN activities of daily living - ITT (as randomized) Population

Table page 1 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Overall					
Baseline value					
n	143	24			
Mean (SD)	4.7 (5.4)	3.9 (4.6)			
Actual value at week 35					
n	139	20			
Mean (SD)	4.5 (5.5)	4.1 (5.9)			
Change from baseline at week 35					
n	138	20			
Mean (SD)	-0.02 (2.71)	0.60 (2.19)			
LS mean change (SE):	0.36 (0.30)	0.79 (0.60)	-0.43 (-1.67 ; 0.81)	-0.13 (-0.60, 0.35)	-
p-value			0.4957		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:09

TABLE 3.1.3.3: Change from baseline (ANCOVA) in Norfolk-QoL-DN activities of daily living - ITT (as randomized) Population

Table page 2 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Age group					
< 65 years					
Baseline value					
n	100	16			
Mean (SD)	3.7 (4.7)	2.3 (3.6)			
Actual value at week 35					
n	96	13			
Mean (SD)	3.5 (4.8)	2.1 (4.9)			
Change from baseline at week 35					
n	96	13			
Mean (SD)	0.04 (2.79)	0.62 (1.76)			
LS mean change (SE):	0.04 (0.27)	0.62 (0.74)	-0.57 (-2.13 ; 0.98)	-0.21 (-0.80, 0.37)	0.9028
p-value			0.4676		
>= 65 years					
Baseline value					
n	43	8			
Mean (SD)	7.0 (6.2)	7.3 (4.7)			
Actual value at week 35					
n	43	7			
Mean (SD)	6.7 (6.3)	7.9 (6.2)			
Change from baseline at week 35					
n	42	7			
Mean (SD)	-0.17 (2.54)	0.57 (2.99)			
LS mean change (SE):	-0.17 (0.41)	0.57 (1.01)	-0.74 (-2.89 ; 1.41)	-0.27 (-1.10, 0.55)	-
p-value			0.4987		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:09

TABLE 3.1.3.3: Change from baseline (ANCOVA) in Norfolk-QoL-DN activities of daily living - ITT (as randomized) Population

Table page 3 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Sex group					
Male					
Baseline value					
n	100	16			
Mean (SD)	4.9 (5.5)	4.9 (5.1)			
Actual value at week 35					
n	97	13			
Mean (SD)	4.8 (5.7)	5.8 (6.8)			
Change from baseline at week 35					
n	97	13			
Mean (SD)	0.05 (2.86)	1.08 (2.33)			
LS mean change (SE):	0.05 (0.27)	1.08 (0.74)	-1.03 (-2.57 ; 0.52)	-0.38 (-0.97, 0.20)	0.4060
p-value			0.1929		
Female					
Baseline value					
n	43	8			
Mean (SD)	4.1 (5.1)	1.9 (2.4)			
Actual value at week 35					
n	42	7			
Mean (SD)	3.8 (4.9)	1.0 (1.4)			
Change from baseline at week 35					
n	41	7			
Mean (SD)	-0.20 (2.33)	-0.29 (1.70)			
LS mean change (SE):	-0.20 (0.41)	-0.29 (1.00)	0.09 (-2.05 ; 2.24)	0.03 (-0.79, 0.86)	-
p-value			0.9336		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:09

TABLE 3.1.3.3: Change from baseline (ANCOVA) in Norfolk-QoL-DN activities of daily living - ITT (as randomized) Population

Table page 4 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Race group					
white					
Baseline value					
n	111	19			
Mean (SD)	4.5 (5.5)	3.7 (4.5)			
Actual value at week 35					
n	107	16			
Mean (SD)	4.2 (5.3)	3.9 (5.8)			
Change from baseline at week 35					
n	106	16			
Mean (SD)	-0.12 (2.36)	0.56 (2.37)			
LS mean change (SE):	-0.12 (0.26)	0.56 (0.67)	-0.69 (-2.10 ; 0.73)	-0.26 (-0.79, 0.28)	0.9158
p-value			0.3402		
other					
Baseline value					
n	30	4			
Mean (SD)	5.2 (5.4)	4.0 (6.1)			
Actual value at week 35					
n	30	4			
Mean (SD)	5.4 (5.9)	4.8 (7.5)			
Change from baseline at week 35					
n	30	4			
Mean (SD)	0.23 (3.75)	0.75 (1.50)			
LS mean change (SE):	0.23 (0.49)	0.75 (1.33)	-0.52 (-3.32 ; 2.29)	-0.19 (-1.27, 0.90)	-
p-value			0.7167		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:09

TABLE 3.1.3.3: Change from baseline (ANCOVA) in Norfolk-QoL-DN activities of daily living - ITT (as randomized) Population

Table page 5 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Region group					
North-America					
Baseline value					
n	21	5			
Mean (SD)	3.2 (3.8)	2.0 (1.9)			
Actual value at week 35					
n	20	5			
Mean (SD)	2.8 (3.5)	1.6 (1.3)			
Change from baseline at week 35					
n	20	5			
Mean (SD)	-0.35 (1.98)	-0.40 (1.14)			
LS mean change (SE):	-0.35 (0.60)	-0.40 (1.19)	0.05 (-2.58 ; 2.68)	0.02 (-1.02, 1.05)	0.7925
p-value			0.9701		
Europe					
Baseline value					
n	54	10			
Mean (SD)	4.5 (5.7)	5.2 (5.5)			
Actual value at week 35					
n	51	7			
Mean (SD)	4.5 (5.9)	5.9 (7.0)			
Change from baseline at week 35					
n	51	7			
Mean (SD)	0.35 (2.30)	1.00 (2.45)			
LS mean change (SE):	0.35 (0.37)	1.00 (1.01)	-0.65 (-2.77 ; 1.47)	-0.24 (-1.05, 0.57)	-
p-value			0.5474		
Rest of World					
Baseline value					
n	68	9			
Mean (SD)	5.3 (5.6)	3.6 (4.5)			
Actual value at week 35					
n	68	8			
Mean (SD)	5.0 (5.6)	4.1 (6.8)			
Change from baseline at week 35					
n	67	8			
Mean (SD)	-0.21 (3.15)	0.88 (2.47)			
LS mean change (SE):	-0.21 (0.33)	0.88 (0.94)	-1.08 (-3.05 ; 0.88)	-0.40 (-1.15, 0.35)	-
p-value			0.2781		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:09

TABLE 3.1.3.3: Change from baseline (ANCOVA) in Norfolk-QoL-DN activities of daily living - ITT (as randomized) Population

Table page 6 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Weight group					
< 65 kg					
Baseline value					
n	52	4			
Mean (SD)	5.0 (6.1)	1.5 (3.0)			
Actual value at week 35					
n	51	3			
Mean (SD)	5.3 (6.2)	1.7 (1.5)			
Change from baseline at week 35					
n	51	3			
Mean (SD)	0.51 (2.28)	1.67 (1.53)			
LS mean change (SE):	0.51 (0.37)	1.67 (1.54)	-1.16 (-4.29 ; 1.97)	-0.43 (-1.62, 0.77)	0.8357
p-value			0.4664		
>= 65 kg					
Baseline value					
n	88	19			
Mean (SD)	4.6 (5.0)	4.6 (4.8)			
Actual value at week 35					
n	85	16			
Mean (SD)	4.1 (5.0)	4.8 (6.5)			
Change from baseline at week 35					
n	84	16			
Mean (SD)	-0.36 (2.94)	0.44 (2.34)			
LS mean change (SE):	-0.36 (0.29)	0.44 (0.67)	-0.79 (-2.23 ; 0.64)	-0.30 (-0.84, 0.25)	-
p-value			0.2764		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:09

TABLE 3.1.3.3: Change from baseline (ANCOVA) in Norfolk-QoL-DN activities of daily living - ITT (as randomized) Population

Table page 7 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by NIS at baseline group					
< 50					
Baseline value					
n	87	17			
Mean (SD)	2.4 (3.3)	2.5 (2.7)			
Actual value at week 35					
n	85	13			
Mean (SD)	1.9 (3.0)	1.4 (1.7)			
Change from baseline at week 35					
n	85	13			
Mean (SD)	-0.35 (2.09)	0.00 (1.41)			
LS mean change (SE):	-0.35 (0.28)	-0.00 (0.73)	-0.35 (-1.90 ; 1.19)	-0.13 (-0.73, 0.46)	0.5170
p-value			0.6518		
>=50					
Baseline value					
n	56	7			
Mean (SD)	8.2 (6.1)	7.4 (6.4)			
Actual value at week 35					
n	54	7			
Mean (SD)	8.5 (6.0)	9.1 (7.8)			
Change from baseline at week 35					
n	53	7			
Mean (SD)	0.51 (3.44)	1.71 (2.98)			
LS mean change (SE):	0.51 (0.36)	1.71 (0.99)	-1.20 (-3.29 ; 0.88)	-0.45 (-1.26, 0.36)	-
p-value			0.2548		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:09

TABLE 3.1.3.3: Change from baseline (ANCOVA) in Norfolk-QoL-DN activities of daily living - ITT (as randomized) Population

Table page 8 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Previous treatment with Tetramer Stabilizer group					
yes					
Baseline value					
n	100	15			
Mean (SD)	4.3 (4.9)	3.3 (4.0)			
Actual value at week 35					
n	98	11			
Mean (SD)	4.3 (5.3)	3.6 (5.7)			
Change from baseline at week 35					
n	98	11			
Mean (SD)	0.05 (2.86)	1.27 (2.05)			
LS mean change (SE):	0.05 (0.27)	1.27 (0.80)	-1.22 (-2.89 ; 0.44)	-0.46 (-1.09, 0.18)	0.3370
p-value			0.1494		
no					
Baseline value					
n	43	9			
Mean (SD)	5.5 (6.3)	4.9 (5.6)			
Actual value at week 35					
n	41	9			
Mean (SD)	4.8 (5.9)	4.7 (6.5)			
Change from baseline at week 35					
n	40	9			
Mean (SD)	-0.20 (2.33)	-0.22 (2.17)			
LS mean change (SE):	-0.20 (0.42)	-0.22 (0.88)	0.02 (-1.91 ; 1.95)	0.01 (-0.73, 0.75)	-
p-value			0.9819		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:09

TABLE 3.1.3.3: Change from baseline (ANCOVA) in Norfolk-QoL-DN activities of daily living - ITT (as randomized) Population

Table page 9 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by V30M Mutation group					
yes					
Baseline value					
n	84	16			
Mean (SD)	4.0 (4.7)	4.4 (4.7)			
Actual value at week 35					
n	81	12			
Mean (SD)	3.7 (4.6)	4.8 (6.0)			
Change from baseline at week 35					
n	80	12			
Mean (SD)	-0.23 (2.79)	0.83 (2.33)			
LS mean change (SE):	-0.23 (0.30)	0.83 (0.77)	-1.06 (-2.68 ; 0.57)	-0.40 (-1.01, 0.22)	0.4116
p-value			0.1999		
no					
Baseline value					
n	59	8			
Mean (SD)	5.6 (6.2)	2.9 (4.4)			
Actual value at week 35					
n	58	8			
Mean (SD)	5.6 (6.3)	3.1 (6.1)			
Change from baseline at week 35					
n	58	8			
Mean (SD)	0.26 (2.59)	0.25 (2.05)			
LS mean change (SE):	0.26 (0.35)	0.25 (0.94)	0.01 (-1.97 ; 1.99)	0.00 (-0.75, 0.76)	-
p-value			0.9931		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:09

TABLE 3.1.3.3: Change from baseline (ANCOVA) in Norfolk-QoL-DN activities of daily living - ITT (as randomized) Population

Table page 10 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Disease Stage group					
Stage 1					
Baseline value					
n	115	18			
Mean (SD)	3.2 (4.1)	2.7 (3.5)			
Actual value at week 35					
n	111	15			
Mean (SD)	2.9 (4.1)	2.5 (4.6)			
Change from baseline at week 35					
n	111	15			
Mean (SD)	-0.05 (2.55)	0.33 (1.84)			
LS mean change (SE):	-0.05 (0.25)	0.33 (0.69)	-0.38 (-1.82 ; 1.07)	-0.14 (-0.69, 0.40)	0.5254
p-value			0.6061		
Stage 2					
Baseline value					
n	28	6			
Mean (SD)	10.9 (5.7)	7.5 (5.9)			
Actual value at week 35					
n	28	5			
Mean (SD)	10.7 (5.8)	9.0 (7.4)			
Change from baseline at week 35					
n	27	5			
Mean (SD)	0.07 (3.34)	1.40 (3.13)			
LS mean change (SE):	0.07 (0.51)	1.40 (1.19)	-1.33 (-3.89 ; 1.23)	-0.49 (-1.49, 0.52)	-
p-value			0.3079		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:09

TABLE 3.1.3.3: Change from baseline (ANCOVA) in Norfolk-QoL-DN activities of daily living - ITT (as randomized) Population

Table page 11 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL					
yes					
Baseline value					
n	100	15			
Mean (SD)	4.3 (4.9)	3.3 (4.0)			
Actual value at week 35					
n	98	11			
Mean (SD)	4.3 (5.3)	3.6 (5.7)			
Change from baseline at week 35					
n	98	11			
Mean (SD)	0.05 (2.86)	1.27 (2.05)			
LS mean change (SE):	0.05 (0.27)	1.27 (0.80)	-1.22 (-2.89 ; 0.44)	-0.46 (-1.09, 0.18)	0.3370
p-value			0.1494		
no					
Baseline value					
n	43	9			
Mean (SD)	5.5 (6.3)	4.9 (5.6)			
Actual value at week 35					
n	41	9			
Mean (SD)	4.8 (5.9)	4.7 (6.5)			
Change from baseline at week 35					
n	40	9			
Mean (SD)	-0.20 (2.33)	-0.22 (2.17)			
LS mean change (SE):	-0.20 (0.42)	-0.22 (0.88)	0.02 (-1.91 ; 1.95)	0.01 (-0.73, 0.75)	-
p-value			0.9819		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:10

TABLE 3.1.3.3: Change from baseline (ANCOVA) in Norfolk-QoL-DN activities of daily living - ITT (as randomized) Population

Table page 12 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis					
yes					
Baseline value					
n	39	7			
Mean (SD)	8.3 (6.6)	4.3 (4.9)			
Actual value at week 35					
n	38	7			
Mean (SD)	7.7 (6.7)	5.4 (6.8)			
Change from baseline at week 35					
n	38	7			
Mean (SD)	-0.29 (3.38)	1.14 (2.48)			
LS mean change (SE):	-0.29 (0.43)	1.14 (1.00)	-1.43 (-3.59 ; 0.73)	-0.53 (-1.37, 0.31)	0.3721
p-value			0.1923		
no					
Baseline value					
n	104	17			
Mean (SD)	3.3 (4.2)	3.8 (4.6)			
Actual value at week 35					
n	101	13			
Mean (SD)	3.3 (4.4)	3.4 (5.6)			
Change from baseline at week 35					
n	100	13			
Mean (SD)	0.08 (2.41)	0.31 (2.06)			
LS mean change (SE):	0.08 (0.27)	0.31 (0.74)	-0.23 (-1.78 ; 1.32)	-0.09 (-0.67, 0.50)	-
p-value			0.7719		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:10

TABLE 3.1.3.3: Change from baseline (ANCOVA) in Norfolk-QoL-DN activities of daily living - ITT (as randomized) Population

Table page 13 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Cardiomyopathy					
yes					
Baseline value					
n	49	9			
Mean (SD)	8.0 (6.5)	5.6 (5.5)			
Actual value at week 35					
n	48	8			
Mean (SD)	7.8 (6.3)	6.4 (6.8)			
Change from baseline at week 35					
n	48	8			
Mean (SD)	0.04 (3.50)	0.75 (2.55)			
LS mean change (SE):	0.04 (0.38)	0.75 (0.94)	-0.71 (-2.72 ; 1.30)	-0.26 (-1.03, 0.51)	0.9071
p-value			0.4878		
no					
Baseline value					
n	94	15			
Mean (SD)	2.9 (3.7)	2.9 (3.8)			
Actual value at week 35					
n	91	12			
Mean (SD)	2.7 (4.0)	2.6 (5.0)			
Change from baseline at week 35					
n	90	12			
Mean (SD)	-0.06 (2.19)	0.50 (2.02)			
LS mean change (SE):	-0.06 (0.28)	0.50 (0.77)	-0.56 (-2.17 ; 1.06)	-0.21 (-0.82, 0.40)	-
p-value			0.4989		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:10

TABLE 3.1.4.1: Binary Outcome Analysis: Norfolk-QoL-DN symptoms achieving ≥ 4.8 improvement from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population
Table page 1 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI) p-value	OR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value	
Overall								
ITT (as randomized) Population	144	34 (23.6%)	24	3 (12.5%)	1.889* (0.630, 5.666) p=0.2565	1.935 (0.474, 7.901) p=0.3577	11.1%* (-3.8%, 26.1%) p=0.1449	--
Age group								
< 65 years	100	27 (27.0%)	16	1 (6.3%)	4.320 (0.630, 29.611) p=0.1362	5.548 (0.699, 44.047) p=0.1050	20.7% (6.0%, 35.5%) p=0.0057	0.0630
≥ 65 years	44	7 (15.9%)	8	2 (25.0%)	0.636 (0.160, 2.527) p=0.5207	0.568 (0.095, 3.408) p=0.5357	-9.1% (-41.0%, 22.8%) p=0.5764	
Sex group								
Male	100	26 (26.0%)	16	2 (12.5%)	2.080 (0.546, 7.927) p=0.2833	2.459 (0.523, 11.559) p=0.2544	13.5% (-4.8%, 31.8%) p=0.1492	0.5818
Female	44	8 (18.2%)	8	1 (12.5%)	1.455 (0.210, 10.097) p=0.7047	1.556 (0.167, 14.480) p=0.6979	5.7% (-19.9%, 31.3%) p=0.6635	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:14

TABLE 3.1.4.1: Binary Outcome Analysis: Norfolk-QoL-DN symptoms achieving ≥ 4.8 improvement from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population
Table page 2 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Race group								
white	112	29 (25.9%)	19	2 (10.5%)	2.460 (0.639, 9.468) p=0.1906	2.970 (0.646, 13.646) p=0.1618	15.4% (-0.6%, 31.4%) p=0.0599	0.2366
other	30	5 (16.7%)	4	1 (25.0%)	0.667 (0.102, 4.354) p=0.6719	0.600 (0.051, 7.012) p=0.6838	-8.3% (-52.8%, 36.1%) p=0.7135	
Region group								
North-America	21	2 (9.5%)	5	2 (40.0%)	0.238 (0.043, 1.303) p=0.0980	0.158 (0.016, 1.587) p=0.1169	-30.5% (-30.5%, -30.5%) p=.	0.0604
Europe	54	10 (18.5%)	10	0 (0.0%)	4.200* (0.265, 66.505) p=0.3085	4.955* (0.268, 91.473) p=0.2820	18.5% (18.5%, 18.5%) p=.	
Rest of World	69	22 (31.9%)	9	1 (11.1%)	2.870 (0.438, 18.802) p=0.2717	3.745 (0.441, 31.816) p=0.2265	20.8% (20.8%, 20.8%) p=.	
Weight group								
< 65 kg	52	14 (26.9%)	4	0 (0.0%)	2.736* (0.190, 39.344) p=0.4593	3.390* (0.172, 66.968) p=0.4227	26.9% (26.9%, 26.9%) p=.	0.5680
≥ 65 kg	89	20 (22.5%)	19	3 (15.8%)	1.423 (0.470, 4.309) p=0.5324	1.546 (0.409, 5.844) p=0.5209	6.7% (6.7%, 6.7%) p=.	

Notes:
Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.
[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.
[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.
All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.
Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.
N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:14

TABLE 3.1.4.1: Binary Outcome Analysis: Norfolk-QoL-DN symptoms achieving ≥ 4.8 improvement from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population
Table page 3 of 5.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
NIS at baseline group									
< 50	87	16 (18.4%)	17	2 (11.8%)	1.563 (0.395, 6.183) p=0.5243	1.690 (0.351, 8.140) p=0.5129	6.6% (-10.7%, 24.0%) p=0.4540	0.5151	
>=50	57	18 (31.6%)	7	1 (14.3%)	2.211 (0.346, 14.120) p=0.4018	2.769 (0.310, 24.730) p=0.3619	17.3% (-11.3%, 45.9%) p=0.2359		
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	27 (27.0%)	15	1 (6.7%)	4.050 (0.593, 27.645) p=0.1535	5.178 (0.649, 41.292) p=0.1206	20.3% (5.0%, 35.7%) p=0.0093	0.0866	
no	44	7 (15.9%)	9	2 (22.2%)	0.716 (0.177, 2.898) p=0.6395	0.662 (0.113, 3.876) p=0.6475	-6.3% (-35.5%, 22.9%) p=0.6721		
V30M Mutation group									
yes	85	23 (27.1%)	16	1 (6.3%)	4.329 (0.629, 29.814) p=0.1366	5.565 (0.695, 44.542) p=0.1058	20.8% (5.6%, 36.0%) p=0.0071	0.0907	
no	59	11 (18.6%)	8	2 (25.0%)	0.746 (0.201, 2.773) p=0.6615	0.688 (0.122, 3.875) p=0.6711	-6.4% (-38.0%, 25.3%) p=0.6935		

Notes:
Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.
[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.
[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.
All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.
Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.
N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:14

TABLE 3.1.4.1: Binary Outcome Analysis: Norfolk-QoL-DN symptoms achieving ≥ 4.8 improvement from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population
Table page 4 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Disease Stage group								
Stage 1	115	25 (21.7%)	18	2 (11.1%)	1.957 (0.506, 7.561) p=0.3305	2.222 (0.479, 10.317) p=0.3080	10.6% (-5.7%, 27.0%) p=0.2029	0.8039
Stage 2	29	9 (31.0%)	6	1 (16.7%)	1.862 (0.287, 12.077) p=0.5146	2.250 (0.229, 22.144) p=0.4870	14.4% (-19.9%, 48.6%) p=0.4109	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL								
yes	100	27 (27.0%)	15	1 (6.7%)	4.050 (0.593, 27.645) p=0.1535	5.178 (0.649, 41.292) p=0.1206	20.3% (5.0%, 35.7%) p=0.0093	0.0866
no	44	7 (15.9%)	9	2 (22.2%)	0.716 (0.177, 2.898) p=0.6395	0.662 (0.113, 3.876) p=0.6475	-6.3% (-35.5%, 22.9%) p=0.6721	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis								
yes	39	10 (25.6%)	7	1 (14.3%)	1.795 (0.271, 11.900) p=0.5445	2.069 (0.221, 19.351) p=0.5239	11.4% (-18.0%, 40.7%) p=0.4478	0.9704
no	105	24 (22.9%)	17	2 (11.8%)	1.943 (0.504, 7.483) p=0.3344	2.222 (0.474, 10.409) p=0.3108	11.1% (-6.2%, 28.4%) p=0.2087	

Notes:
Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.
[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.
[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.
All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.
Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.
N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:14

TABLE 3.1.4.1: Binary Outcome Analysis: Norfolk-QoL-DN symptoms achieving ≥ 4.8 improvement from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population
Table page 5 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Cardiomyopathy								
yes	49	10 (20.4%)	9	1 (11.1%)	1.837 (0.267, 12.639) p=0.5367	2.051 (0.229, 18.363) p=0.5206	9.3% (-14.1%, 32.7%) p=0.4367	0.8346
no	95	24 (25.3%)	15	2 (13.3%)	1.895 (0.498, 7.205) p=0.3484	2.197 (0.462, 10.445) p=0.3223	11.9% (-7.4%, 31.2%) p=0.2256	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:14

TABLE 3.1.4.2: Binary Outcome Analysis: Norfolk-QoL-DN symptoms with ≥ 4.8 deterioration from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population
Table page 1 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI) p-value	OR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value	
Overall								
ITT (as randomized) Population	144	9 (6.3%)	24	2 (8.3%)	0.755 (0.178, 3.200) p=0.7031	0.748 (0.147, 3.809) p=0.7267	-1.2% (-20.6%, 18.2%) p=0.9054	--
Age group								
< 65 years	100	6 (6.0%)	16	2 (12.5%)	0.480 (0.106, 2.175) p=0.3410	0.447 (0.082, 2.436) p=0.3518	-6.5% (-23.4%, 10.4%) p=0.4499	0.5012
≥ 65 years	44	3 (6.8%)	8	0 (0.0%)	1.400* (0.079, 24.827) p=0.8186	1.434* (0.068, 30.386) p=0.8171	6.8% (-10.0%, 23.7%) p=0.4280	
Sex group								
Male	100	4 (4.0%)	16	1 (6.3%)	0.640 (0.076, 5.368) p=0.6809	0.625 (0.065, 5.977) p=0.6833	-2.3% (-14.7%, 10.2%) p=0.7235	0.9465
Female	44	5 (11.4%)	8	1 (12.5%)	0.909 (0.122, 6.788) p=0.9260	0.897 (0.091, 8.887) p=0.9263	-1.1% (-25.9%, 23.6%) p=0.9283	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:19

TABLE 3.1.4.2: Binary Outcome Analysis: Norfolk-QoL-DN symptoms with ≥ 4.8 deterioration from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population
Table page 2 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Race group								
white	112	6 (5.4%)	19	2 (10.5%)	0.509 (0.111, 2.338) p=0.3852	0.481 (0.090, 2.582) p=0.3934	-4.9% (-21.8%, 12.0%) p=0.5678	0.7233
other	30	3 (10.0%)	4	0 (0.0%)	1.129* (0.068, 18.727) p=0.9325	1.145* (0.050, 26.105) p=0.9322	11.9% (-86.9%, 110.7%) p=0.8127	
Region group								
North-America	21	0 (0.0%)	5	0 (0.0%)	0.273* (0.006, 12.370) p=0.5044	0.256* (0.005, 14.396) p=0.5073	0.0% (-97.5%, 97.5%) p=1.0000	0.5875
Europe	54	4 (7.4%)	10	2 (20.0%)	0.370 (0.078, 1.758) p=0.2113	0.320 (0.050, 2.044) p=0.2284	-12.0% (-39.5%, 15.5%) p=0.3930	
Rest of World	69	5 (7.2%)	9	0 (0.0%)	1.571* (0.094, 26.317) p=0.7533	1.620* (0.083, 31.710) p=0.7505	9.3% (-56.5%, 75.1%) p=0.7813	
Weight group								
< 65 kg	52	2 (3.8%)	4	1 (25.0%)	0.154 (0.017, 1.353) p=0.0916	0.120 (0.008, 1.730) p=0.1194	-21.2% (-63.9%, 21.6%) p=0.3322	0.0849
≥ 65 kg	89	7 (7.9%)	19	0 (0.0%)	3.333* (0.198, 56.002) p=0.4029	3.545* (0.194, 64.755) p=0.3931	7.9% (-34.9%, 50.6%) p=0.7184	

Notes:
Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.
[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.
[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.
All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.
Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.
N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:19

TABLE 3.1.4.2: Binary Outcome Analysis: Norfolk-QoL-DN symptoms with ≥ 4.8 deterioration from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population
Table page 3 of 5.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
NIS at baseline group									
< 50	87	6 (6.9%)	17	2 (11.8%)	0.586 (0.129, 2.663) p=0.4892	0.556 (0.102, 3.018) p=0.4961	-4.9% (-21.1%, 11.3%) p=0.5562	0.7148	
>=50	57	3 (5.3%)	7	0 (0.0%)	0.966* (0.055, 17.020) p=0.9809	0.963* (0.045, 20.543) p=0.9807	5.3% (-69.0%, 79.6%) p=0.8896		
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	7 (7.0%)	15	2 (13.3%)	0.525 (0.120, 2.294) p=0.3918	0.489 (0.092, 2.613) p=0.4029	-6.3% (-6.3%, -6.3%) p=.	0.5698	
no	44	2 (4.5%)	9	0 (0.0%)	1.111* (0.058, 21.400) p=0.9443	1.118* (0.050, 25.229) p=0.9442	4.5% (4.5%, 4.5%) p=.		
V30M Mutation group									
yes	85	5 (5.9%)	16	1 (6.3%)	0.941 (0.118, 7.530) p=0.9544	0.938 (0.102, 8.604) p=0.9545	-0.4% (-13.2%, 12.5%) p=0.9554	0.6820	
no	59	4 (6.8%)	8	1 (12.5%)	0.542 (0.069, 4.269) p=0.5611	0.509 (0.050, 5.223) p=0.5698	-5.7% (-29.5%, 18.1%) p=0.6376		

Notes:
Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.
[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.
[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.
All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.
Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.
N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:19

TABLE 3.1.4.2: Binary Outcome Analysis: Norfolk-QoL-DN symptoms with ≥ 4.8 deterioration from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population
Table page 4 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Disease Stage group								
Stage 1	115	9 (7.8%)	18	2 (11.1%)	0.704 (0.165, 3.001) p=0.6355	0.679 (0.134, 3.432) p=0.6398	-3.1% (-20.8%, 14.5%) p=0.7283	0.8771
Stage 2	29	0 (0.0%)	6	0 (0.0%)	0.233* (0.005, 10.776) p=0.4567	0.220* (0.004, 12.162) p=0.4598	0.0% (-87.9%, 87.9%) p=1.0000	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL								
yes	100	7 (7.0%)	15	2 (13.3%)	0.525 (0.120, 2.294) p=0.3918	0.489 (0.092, 2.613) p=0.4029	-6.3% (-6.3%, -6.3%) p=.	0.5698
no	44	2 (4.5%)	9	0 (0.0%)	1.111* (0.058, 21.400) p=0.9443	1.118* (0.050, 25.229) p=0.9442	4.5% (4.5%, 4.5%) p=.	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis								
yes	39	2 (5.1%)	7	1 (14.3%)	0.359 (0.037, 3.446) p=0.3746	0.324 (0.025, 4.157) p=0.3869	-9.2% (-36.0%, 17.7%) p=0.5035	0.4664
no	105	7 (6.7%)	17	1 (5.9%)	1.133 (0.149, 8.644) p=0.9039	1.143 (0.132, 9.919) p=0.9036	0.8% (-11.4%, 12.9%) p=0.8994	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:19

TABLE 3.1.4.2: Binary Outcome Analysis: Norfolk-QoL-DN symptoms with ≥ 4.8 deterioration from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population
Table page 5 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Cardiomyopathy								
yes	49	3 (6.1%)	9	1 (11.1%)	0.551 (0.064, 4.724) p=0.5867	0.522 (0.048, 5.663) p=0.5928	-5.0% (-26.6%, 16.6%) p=0.6508	0.7124
no	95	6 (6.3%)	15	1 (6.7%)	0.947 (0.122, 7.328) p=0.9587	0.944 (0.106, 8.439) p=0.9587	-0.4% (-13.9%, 13.2%) p=0.9595	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:19

TABLE 3.1.4.3: Change from baseline (ANCOVA) in Norfolk-QoL-DN symptoms - ITT (as randomized) Population

Table page 1 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Overall					
Baseline value					
n	137	24			
Mean (SD)	10.5 (5.9)	9.2 (4.9)			
Actual value at week 35					
n	135	20			
Mean (SD)	8.3 (5.6)	7.1 (4.2)			
Change from baseline at week 35					
n	130	20			
Mean (SD)	-2.11 (4.42)	-1.32 (3.57)			
LS mean change (SE):	-1.97 (0.42)	-1.91 (0.89)	-0.06 (-1.92 ; 1.80)	-0.01 (-0.49, 0.46)	-
p-value			0.9479		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:21

TABLE 3.1.4.3: Change from baseline (ANCOVA) in Norfolk-QoL-DN symptoms - ITT (as randomized) Population

Table page 2 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Age group					
< 65 years					
Baseline value					
n	96	16			
Mean (SD)	10.4 (6.3)	8.7 (5.5)			
Actual value at week 35					
n	94	13			
Mean (SD)	7.9 (5.9)	6.6 (4.5)			
Change from baseline at week 35					
n	91	13			
Mean (SD)	-2.54 (4.54)	-0.69 (3.79)			
LS mean change (SE):	-2.54 (0.45)	-0.69 (1.19)	-1.85 (-4.36 ; 0.67)	-0.43 (-1.02, 0.16)	0.1433
p-value			0.1492		
>= 65 years					
Baseline value					
n	41	8			
Mean (SD)	10.7 (4.9)	10.3 (3.6)			
Actual value at week 35					
n	41	7			
Mean (SD)	9.4 (4.8)	8.0 (3.6)			
Change from baseline at week 35					
n	39	7			
Mean (SD)	-1.12 (4.01)	-2.47 (3.04)			
LS mean change (SE):	-1.12 (0.69)	-2.47 (1.62)	1.35 (-2.13 ; 4.84)	0.31 (-0.52, 1.14)	-
p-value			0.4439		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:21

TABLE 3.1.4.3: Change from baseline (ANCOVA) in Norfolk-QoL-DN symptoms - ITT (as randomized) Population

Table page 3 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Sex group					
Male					
Baseline value					
n	98	16			
Mean (SD)	10.6 (5.7)	10.6 (5.3)			
Actual value at week 35					
n	94	13			
Mean (SD)	8.3 (5.6)	8.1 (4.3)			
Change from baseline at week 35					
n	93	13			
Mean (SD)	-2.47 (4.30)	-1.46 (3.55)			
LS mean change (SE):	-2.47 (0.45)	-1.46 (1.20)	-1.01 (-3.54 ; 1.52)	-0.23 (-0.82, 0.36)	0.7009
p-value			0.4306		
Female					
Baseline value					
n	39	8			
Mean (SD)	10.2 (6.3)	6.5 (2.9)			
Actual value at week 35					
n	41	7			
Mean (SD)	8.4 (5.8)	5.3 (3.6)			
Change from baseline at week 35					
n	37	7			
Mean (SD)	-1.21 (4.65)	-1.04 (3.88)			
LS mean change (SE):	-1.21 (0.71)	-1.04 (1.63)	-0.17 (-3.68 ; 3.35)	-0.04 (-0.87, 0.79)	-
p-value			0.9253		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:21

TABLE 3.1.4.3: Change from baseline (ANCOVA) in Norfolk-QoL-DN symptoms - ITT (as randomized) Population

Table page 4 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Race group					
white					
Baseline value					
n	107	19			
Mean (SD)	10.3 (5.6)	8.9 (5.0)			
Actual value at week 35					
n	103	16			
Mean (SD)	8.0 (4.9)	6.9 (4.2)			
Change from baseline at week 35					
n	100	16			
Mean (SD)	-2.35 (4.33)	-0.83 (3.77)			
LS mean change (SE):	-2.35 (0.43)	-0.83 (1.08)	-1.51 (-3.82 ; 0.79)	-0.35 (-0.88, 0.19)	0.2098
p-value			0.1959		
other					
Baseline value					
n	28	4			
Mean (SD)	11.0 (6.6)	11.0 (5.9)			
Actual value at week 35					
n	30	4			
Mean (SD)	8.9 (6.8)	7.8 (4.7)			
Change from baseline at week 35					
n	28	4			
Mean (SD)	-1.50 (4.79)	-3.25 (1.89)			
LS mean change (SE):	-1.50 (0.82)	-3.25 (2.16)	1.75 (-2.82 ; 6.32)	0.39 (-0.70, 1.49)	-
p-value			0.4508		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:21

TABLE 3.1.4.3: Change from baseline (ANCOVA) in Norfolk-QoL-DN symptoms - ITT (as randomized) Population

Table page 5 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Region group					
North-America					
Baseline value					
n	16	5			
Mean (SD)	10.3 (4.8)	7.9 (5.9)			
Actual value at week 35					
n	18	5			
Mean (SD)	7.8 (5.1)	5.6 (4.3)			
Change from baseline at week 35					
n	15	5			
Mean (SD)	-1.87 (2.61)	-2.26 (3.41)			
LS mean change (SE):	-1.87 (1.12)	-2.26 (1.94)	0.39 (-4.04 ; 4.82)	0.09 (-1.00, 1.17)	0.5317
p-value			0.8630		
Europe					
Baseline value					
n	54	10			
Mean (SD)	9.8 (5.6)	9.7 (5.7)			
Actual value at week 35					
n	50	7			
Mean (SD)	8.0 (5.5)	8.0 (5.1)			
Change from baseline at week 35					
n	50	7			
Mean (SD)	-1.77 (4.23)	0.57 (4.47)			
LS mean change (SE):	-1.77 (0.61)	0.57 (1.64)	-2.34 (-5.80 ; 1.12)	-0.53 (-1.35, 0.28)	-
p-value			0.1827		
Rest of World					
Baseline value					
n	67	9			
Mean (SD)	11.1 (6.4)	9.4 (3.8)			
Actual value at week 35					
n	67	8			
Mean (SD)	8.7 (5.9)	7.3 (3.6)			
Change from baseline at week 35					
n	65	8			
Mean (SD)	-2.43 (4.90)	-2.38 (2.33)			
LS mean change (SE):	-2.43 (0.54)	-2.38 (1.53)	-0.05 (-3.27 ; 3.16)	-0.01 (-0.76, 0.73)	-
p-value			0.9735		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:21

TABLE 3.1.4.3: Change from baseline (ANCOVA) in Norfolk-QoL-DN symptoms - ITT (as randomized) Population

Table page 6 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Weight group					
< 65 kg					
Baseline value					
n	51	4			
Mean (SD)	10.4 (5.7)	9.3 (5.4)			
Actual value at week 35					
n	51	3			
Mean (SD)	8.1 (4.8)	8.0 (2.0)			
Change from baseline at week 35					
n	50	3			
Mean (SD)	-2.50 (4.36)	1.00 (4.58)			
LS mean change (SE):	-2.50 (0.61)	1.00 (2.49)	-3.50 (-8.57 ; 1.57)	-0.80 (-2.00, 0.41)	0.1738
p-value			0.1747		
>= 65 kg					
Baseline value					
n	83	19			
Mean (SD)	10.8 (6.1)	9.4 (5.0)			
Actual value at week 35					
n	81	16			
Mean (SD)	8.6 (6.1)	6.6 (4.4)			
Change from baseline at week 35					
n	77	16			
Mean (SD)	-1.90 (4.55)	-2.27 (2.59)			
LS mean change (SE):	-1.90 (0.49)	-2.27 (1.08)	0.36 (-1.98 ; 2.71)	0.08 (-0.46, 0.63)	-
p-value			0.7591		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:21

TABLE 3.1.4.3: Change from baseline (ANCOVA) in Norfolk-QoL-DN symptoms - ITT (as randomized) Population

Table page 7 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by NIS at baseline group					
< 50					
Baseline value					
n	81	17			
Mean (SD)	9.4 (5.5)	8.9 (5.4)			
Actual value at week 35					
n	81	13			
Mean (SD)	7.5 (5.9)	6.8 (4.5)			
Change from baseline at week 35					
n	77	13			
Mean (SD)	-1.80 (4.16)	-0.79 (3.90)			
LS mean change (SE):	-1.80 (0.49)	-0.79 (1.20)	-1.01 (-3.57 ; 1.56)	-0.23 (-0.83, 0.37)	0.7381
p-value			0.4386		
>=50					
Baseline value					
n	56	7			
Mean (SD)	12.1 (6.2)	10.0 (3.7)			
Actual value at week 35					
n	54	7			
Mean (SD)	9.6 (4.9)	7.7 (3.9)			
Change from baseline at week 35					
n	53	7			
Mean (SD)	-2.57 (4.77)	-2.29 (2.87)			
LS mean change (SE):	-2.57 (0.59)	-2.29 (1.64)	-0.28 (-3.72 ; 3.16)	-0.06 (-0.87, 0.74)	-
p-value			0.8722		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:22

TABLE 3.1.4.3: Change from baseline (ANCOVA) in Norfolk-QoL-DN symptoms - ITT (as randomized) Population

Table page 8 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Previous treatment with Tetramer Stabilizer group					
yes					
Baseline value					
n	97	15			
Mean (SD)	10.7 (6.0)	8.9 (5.2)			
Actual value at week 35					
n	94	11			
Mean (SD)	8.4 (5.5)	7.0 (3.9)			
Change from baseline at week 35					
n	93	11			
Mean (SD)	-2.38 (4.64)	-0.27 (4.22)			
LS mean change (SE):	-2.38 (0.45)	-0.27 (1.30)	-2.11 (-4.82 ; 0.61)	-0.49 (-1.12, 0.15)	0.1254
p-value			0.1275		
no					
Baseline value					
n	40	9			
Mean (SD)	10.0 (5.7)	9.8 (4.7)			
Actual value at week 35					
n	41	9			
Mean (SD)	8.1 (5.9)	7.2 (4.8)			
Change from baseline at week 35					
n	37	9			
Mean (SD)	-1.44 (3.77)	-2.59 (2.17)			
LS mean change (SE):	-1.44 (0.71)	-2.59 (1.44)	1.15 (-2.02 ; 4.31)	0.26 (-0.49, 1.01)	-
p-value			0.4751		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:22

TABLE 3.1.4.3: Change from baseline (ANCOVA) in Norfolk-QoL-DN symptoms - ITT (as randomized) Population

Table page 9 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by V30M Mutation group					
yes					
Baseline value					
n	84	16			
Mean (SD)	10.6 (5.8)	10.3 (4.4)			
Actual value at week 35					
n	80	12			
Mean (SD)	8.1 (5.8)	8.0 (3.5)			
Change from baseline at week 35					
n	79	12			
Mean (SD)	-2.40 (4.50)	-1.33 (3.23)			
LS mean change (SE):	-2.40 (0.49)	-1.33 (1.25)	-1.07 (-3.72 ; 1.59)	-0.24 (-0.86, 0.37)	0.7468
p-value			0.4284		
no					
Baseline value					
n	53	8			
Mean (SD)	10.3 (6.1)	7.0 (5.6)			
Actual value at week 35					
n	55	8			
Mean (SD)	8.6 (5.4)	5.8 (4.9)			
Change from baseline at week 35					
n	51	8			
Mean (SD)	-1.67 (4.30)	-1.29 (4.27)			
LS mean change (SE):	-1.67 (0.61)	-1.29 (1.53)	-0.38 (-3.64 ; 2.88)	-0.09 (-0.85, 0.68)	-
p-value			0.8185		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:22

TABLE 3.1.4.3: Change from baseline (ANCOVA) in Norfolk-QoL-DN symptoms - ITT (as randomized) Population

Table page 10 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Disease Stage group					
Stage 1					
Baseline value					
n	109	18			
Mean (SD)	9.7 (5.7)	8.8 (5.3)			
Actual value at week 35					
n	107	15			
Mean (SD)	7.7 (5.7)	6.8 (4.6)			
Change from baseline at week 35					
n	103	15			
Mean (SD)	-1.89 (4.42)	-0.82 (3.79)			
LS mean change (SE):	-1.89 (0.43)	-0.82 (1.11)	-1.07 (-3.42 ; 1.29)	-0.25 (-0.79, 0.30)	0.7144
p-value			0.3735		
Stage 2					
Baseline value					
n	28	6			
Mean (SD)	13.7 (5.7)	10.5 (3.6)			
Actual value at week 35					
n	28	5			
Mean (SD)	10.7 (4.8)	8.0 (3.1)			
Change from baseline at week 35					
n	27	5			
Mean (SD)	-2.98 (4.41)	-2.80 (2.59)			
LS mean change (SE):	-2.98 (0.83)	-2.80 (1.93)	-0.18 (-4.33 ; 3.98)	-0.04 (-1.03, 0.95)	-
p-value			0.9323		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:22

TABLE 3.1.4.3: Change from baseline (ANCOVA) in Norfolk-QoL-DN symptoms - ITT (as randomized) Population

Table page 11 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL					
yes					
Baseline value					
n	97	15			
Mean (SD)	10.7 (6.0)	8.9 (5.2)			
Actual value at week 35					
n	94	11			
Mean (SD)	8.4 (5.5)	7.0 (3.9)			
Change from baseline at week 35					
n	93	11			
Mean (SD)	-2.38 (4.64)	-0.27 (4.22)			
LS mean change (SE):	-2.38 (0.45)	-0.27 (1.30)	-2.11 (-4.82 ; 0.61)	-0.49 (-1.12, 0.15)	0.1254
p-value			0.1275		
no					
Baseline value					
n	40	9			
Mean (SD)	10.0 (5.7)	9.8 (4.7)			
Actual value at week 35					
n	41	9			
Mean (SD)	8.1 (5.9)	7.2 (4.8)			
Change from baseline at week 35					
n	37	9			
Mean (SD)	-1.44 (3.77)	-2.59 (2.17)			
LS mean change (SE):	-1.44 (0.71)	-2.59 (1.44)	1.15 (-2.02 ; 4.31)	0.26 (-0.49, 1.01)	-
p-value			0.4751		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:22

TABLE 3.1.4.3: Change from baseline (ANCOVA) in Norfolk-QoL-DN symptoms - ITT (as randomized) Population

Table page 12 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis					
yes					
Baseline value					
n	38	7			
Mean (SD)	12.4 (6.3)	10.3 (6.0)			
Actual value at week 35					
n	37	7			
Mean (SD)	10.5 (5.3)	8.9 (4.7)			
Change from baseline at week 35					
n	36	7			
Mean (SD)	-2.29 (4.53)	-1.43 (4.16)			
LS mean change (SE):	-2.29 (0.72)	-1.43 (1.64)	-0.86 (-4.41 ; 2.69)	-0.20 (-1.03, 0.64)	0.9729
p-value			0.6310		
no					
Baseline value					
n	99	17			
Mean (SD)	9.8 (5.6)	8.8 (4.5)			
Actual value at week 35					
n	98	13			
Mean (SD)	7.5 (5.5)	6.2 (3.7)			
Change from baseline at week 35					
n	94	13			
Mean (SD)	-2.04 (4.40)	-1.25 (3.40)			
LS mean change (SE):	-2.04 (0.45)	-1.25 (1.21)	-0.79 (-3.33 ; 1.75)	-0.18 (-0.77, 0.41)	-
p-value			0.5405		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:22

TABLE 3.1.4.3: Change from baseline (ANCOVA) in Norfolk-QoL-DN symptoms - ITT (as randomized) Population

Table page 13 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Cardiomyopathy					
yes					
Baseline value					
n	48	9			
Mean (SD)	12.0 (6.4)	11.3 (6.2)			
Actual value at week 35					
n	47	8			
Mean (SD)	10.7 (5.6)	9.1 (4.4)			
Change from baseline at week 35					
n	46	8			
Mean (SD)	-1.64 (4.32)	-1.13 (3.94)			
LS mean change (SE):	-1.64 (0.64)	-1.12 (1.53)	-0.51 (-3.79 ; 2.77)	-0.12 (-0.89, 0.65)	0.8445
p-value			0.7584		
no					
Baseline value					
n	89	15			
Mean (SD)	9.7 (5.5)	8.0 (3.7)			
Actual value at week 35					
n	88	12			
Mean (SD)	7.0 (5.2)	5.8 (3.6)			
Change from baseline at week 35					
n	84	12			
Mean (SD)	-2.37 (4.48)	-1.44 (3.48)			
LS mean change (SE):	-2.37 (0.47)	-1.44 (1.25)	-0.93 (-3.58 ; 1.71)	-0.21 (-0.83, 0.40)	-
p-value			0.4877		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:22

TABLE 3.1.5.1: Binary Outcome Analysis: Norfolk-QoL-DN Small Fiber Neuropathy achieving ≥ 2.4 improvement from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population

Table page 1 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Overall								
ITT (as randomized) Population	144	18 (12.5%)	24	3 (12.5%)	1.000* (0.319, 3.137) p=1.0000	0.936 (0.236, 3.720) p=0.9255	-0.1% (-17.3%, 17.1%) p=0.9891	--
Age group								
< 65 years	100	9 (9.0%)	16	2 (12.5%)	0.720 (0.171, 3.034) p=0.6544	0.692 (0.135, 3.541) p=0.6588	-3.5% (-20.6%, 13.6%) p=0.6891	0.5004
≥ 65 years	44	9 (20.5%)	8	1 (12.5%)	1.636 (0.239, 11.203) p=0.6158	1.800 (0.196, 16.567) p=0.6037	8.0% (-17.9%, 33.8%) p=0.5461	
Sex group								
Male	100	15 (15.0%)	16	3 (18.8%)	0.800 (0.261, 2.456) p=0.6966	0.765 (0.194, 3.010) p=0.7012	-3.8% (-24.1%, 16.6%) p=0.7182	0.6613
Female	44	3 (6.8%)	8	0 (0.0%)	1.400* (0.079, 24.827) p=0.8186	1.434* (0.068, 30.386) p=0.8171	6.8% (-62.9%, 76.5%) p=0.8479	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:26

TABLE 3.1.5.1: Binary Outcome Analysis: Norfolk-QoL-DN Small Fiber Neuropathy achieving ≥ 2.4 improvement from baseline to week 35 - ITT (as randomized)
Population

Table page 2 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Race group								
white	112	16 (14.3%)	19	3 (15.8%)	0.905 (0.291, 2.810) p=0.8626	0.889 (0.232, 3.401) p=0.8634	-1.5% (-1.5%, -1.5%) p=.	0.9850
other	30	2 (6.7%)	4	0 (0.0%)	0.806* (0.045, 14.449) p=0.8838	0.789* (0.032, 19.271) p=0.8846	6.7% (6.7%, 6.7%) p=.	
Region group								
North-America	21	3 (14.3%)	5	0 (0.0%)	1.909* (0.114, 32.104) p=0.6534	2.081* (0.093, 46.769) p=0.6444	14.3% (14.3%, 14.3%) p=.	0.7587
Europe	54	7 (13.0%)	10	2 (20.0%)	0.648 (0.157, 2.679) p=0.5493	0.596 (0.104, 3.398) p=0.5599	-7.0% (-7.0%, -7.0%) p=.	
Rest of World	69	8 (11.6%)	9	1 (11.1%)	1.043 (0.147, 7.403) p=0.9660	1.049 (0.116, 9.522) p=0.9660	0.5% (0.5%, 0.5%) p=.	
Weight group								
< 65 kg	52	5 (9.6%)	4	0 (0.0%)	1.038* (0.067, 16.168) p=0.9789	1.042* (0.049, 22.053) p=0.9792	9.6% (-60.1%, 79.4%) p=0.7870	0.8034
≥ 65 kg	89	13 (14.6%)	19	2 (10.5%)	1.388 (0.341, 5.649) p=0.6474	1.454 (0.300, 7.051) p=0.6422	4.1% (-11.5%, 19.7%) p=0.6088	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:26

TABLE 3.1.5.1: Binary Outcome Analysis: Norfolk-QoL-DN Small Fiber Neuropathy achieving ≥ 2.4 improvement from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population

Table page 3 of 5.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
NIS at baseline group									
< 50	87	10 (11.5%)	17	2 (11.8%)	0.977 (0.235, 4.068) p=0.9745	0.974 (0.194, 4.901) p=0.9745	-0.3% (-17.0%, 16.4%) p=0.9747	0.9994	
>=50	57	8 (14.0%)	7	1 (14.3%)	0.982 (0.143, 6.735) p=0.9856	0.980 (0.104, 9.248) p=0.9856	-0.3% (-27.7%, 27.2%) p=0.9857		
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	11 (11.0%)	15	1 (6.7%)	1.650 (0.229, 11.878) p=0.6190	1.730 (0.207, 14.463) p=0.6128	4.3% (-9.7%, 18.4%) p=0.5451	0.5083	
no	44	7 (15.9%)	9	2 (22.2%)	0.716 (0.177, 2.898) p=0.6395	0.662 (0.113, 3.876) p=0.6475	-6.3% (-35.5%, 22.9%) p=0.6721		
V30M Mutation group									
yes	85	11 (12.9%)	16	2 (12.5%)	1.035 (0.253, 4.235) p=0.9615	1.041 (0.208, 5.212) p=0.9614	0.4% (-17.3%, 18.1%) p=0.9611	0.9438	
no	59	7 (11.9%)	8	1 (12.5%)	0.949 (0.134, 6.744) p=0.9584	0.942 (0.100, 8.842) p=0.9585	-0.6% (-25.0%, 23.7%) p=0.9592		

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:26

TABLE 3.1.5.1: Binary Outcome Analysis: Norfolk-QoL-DN Small Fiber Neuropathy achieving ≥ 2.4 improvement from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population

Table page 4 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Disease Stage group								
Stage 1	115	10 (8.7%)	18	2 (11.1%)	0.783 (0.186, 3.285) p=0.7377	0.762 (0.153, 3.799) p=0.7401	-2.4% (-17.8%, 13.0%) p=0.7586	0.5186
Stage 2	29	8 (27.6%)	6	1 (16.7%)	1.655 (0.252, 10.889) p=0.6001	1.905 (0.192, 18.928) p=0.5823	10.9% (-23.0%, 44.9%) p=0.5287	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL								
yes	100	11 (11.0%)	15	1 (6.7%)	1.650 (0.229, 11.878) p=0.6190	1.730 (0.207, 14.463) p=0.6128	4.3% (-9.7%, 18.4%) p=0.5451	0.5083
no	44	7 (15.9%)	9	2 (22.2%)	0.716 (0.177, 2.898) p=0.6395	0.662 (0.113, 3.876) p=0.6475	-6.3% (-35.5%, 22.9%) p=0.6721	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis								
yes	39	8 (20.5%)	7	2 (28.6%)	0.718 (0.191, 2.699) p=0.6238	0.645 (0.105, 3.961) p=0.6360	-8.1% (-43.8%, 27.7%) p=0.6589	0.5363
no	105	10 (9.5%)	17	1 (5.9%)	1.619 (0.221, 11.853) p=0.6352	1.684 (0.202, 14.070) p=0.6303	3.6% (-8.9%, 16.2%) p=0.5685	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:26

TABLE 3.1.5.1: Binary Outcome Analysis: Norfolk-QoL-DN Small Fiber Neuropathy achieving ≥ 2.4 improvement from baseline to week 35 - ITT (as randomized)
Population

Table page 5 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Cardiomyopathy								
yes	49	9 (18.4%)	9	2 (22.2%)	0.827 (0.213, 3.212) p=0.7832	0.787 (0.140, 4.441) p=0.7866	-3.9% (-33.1%, 25.4%) p=0.7961	0.6861
no	95	9 (9.5%)	15	1 (6.7%)	1.421 (0.194, 10.426) p=0.7297	1.465 (0.172, 12.475) p=0.7267	2.8% (-11.1%, 16.7%) p=0.6929	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:26

TABLE 3.1.5.2: Binary Outcome Analysis: Norfolk-QoL-DN Small Fiber Neuropathy with ≥ 2.4 deterioration from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population

Table page 1 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI) p=0.1562	OR (95% CI) p=0.1417	RD (95% CI) p=0.1520	
Overall								
ITT (as randomized) Population	144	23 (16.0%)	24	1 (4.2%)	4.102 (0.583, 28.871) p=0.1562	4.691 (0.597, 36.866) p=0.1417	10.9% (-4.0%, 25.9%) p=0.1520	--
Age group								
< 65 years	100	16 (16.0%)	16	1 (6.3%)	2.560 (0.364, 17.996) p=0.3448	2.857 (0.352, 23.184) p=0.3257	9.3% (-8.0%, 26.6%) p=0.2926	0.9072
≥ 65 years	44	7 (15.9%)	8	0 (0.0%)	3.000* (0.188, 47.963) p=0.4373	3.400* (0.177, 65.479) p=0.4174	17.6% (-52.7%, 87.8%) p=0.6242	
Sex group								
Male	100	17 (17.0%)	16	1 (6.3%)	2.720 (0.388, 19.052) p=0.3137	3.072 (0.380, 24.849) p=0.2926	10.2% (-7.1%, 27.6%) p=0.2476	0.8570
Female	44	6 (13.6%)	8	0 (0.0%)	2.600* (0.160, 42.161) p=0.5014	2.870* (0.147, 55.989) p=0.4868	15.4% (-54.8%, 85.6%) p=0.6671	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:31

TABLE 3.1.5.2: Binary Outcome Analysis: Norfolk-QoL-DN Small Fiber Neuropathy with ≥ 2.4 deterioration from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population

Table page 2 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Race group								
white	112	14 (12.5%)	19	1 (5.3%)	2.375 (0.331, 17.024) p=0.3894	2.571 (0.318, 20.792) p=0.3758	7.2% (-4.5%, 19.0%) p=0.2278	0.5467
other	30	8 (26.7%)	4	0 (0.0%)	2.742* (0.186, 40.442) p=0.4626	3.400* (0.165, 70.119) p=0.4281	26.7% (-72.6%, 125.9%) p=0.5985	
Region group								
North-America	21	2 (9.5%)	5	0 (0.0%)	1.364* (0.075, 24.760) p=0.8339	1.410* (0.059, 33.926) p=0.8324	11.5% (-77.4%, 100.4%) p=0.8000	0.6824
Europe	54	10 (18.5%)	10	0 (0.0%)	4.200* (0.265, 66.505) p=0.3085	4.955* (0.268, 91.473) p=0.2820	20.1% (-42.9%, 83.0%) p=0.5324	
Rest of World	69	11 (15.9%)	9	1 (11.1%)	1.435 (0.209, 9.842) p=0.7133	1.517 (0.172, 13.375) p=0.7073	4.6% (-20.7%, 29.9%) p=0.7212	
Weight group								
< 65 kg	52	9 (17.3%)	4	0 (0.0%)	1.792* (0.121, 26.457) p=0.6709	1.966* (0.097, 39.671) p=0.6594	17.3% (17.3%, 17.3%) p=.	0.9464
≥ 65 kg	89	13 (14.6%)	19	1 (5.3%)	2.775 (0.386, 19.955) p=0.3105	3.079 (0.378, 25.089) p=0.2934	9.3% (9.3%, 9.3%) p=.	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:31

TABLE 3.1.5.2: Binary Outcome Analysis: Norfolk-QoL-DN Small Fiber Neuropathy with ≥ 2.4 deterioration from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population

Table page 3 of 5.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
NIS at baseline group									
< 50	87	10 (11.5%)	17	0 (0.0%)	4.295* (0.263, 70.030) p=0.3061	4.742* (0.265, 84.819) p=0.2902	11.5% (11.5%, 11.5%) p=.	0.9743	
>=50	57	13 (22.8%)	7	1 (14.3%)	1.596 (0.244, 10.425) p=0.6251	1.773 (0.195, 16.088) p=0.6109	8.5% (8.5%, 8.5%) p=.		
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	18 (18.0%)	15	1 (6.7%)	2.700 (0.388, 18.773) p=0.3154	3.073 (0.379, 24.894) p=0.2928	11.3% (11.3%, 11.3%) p=.	0.6843	
no	44	5 (11.4%)	9	0 (0.0%)	2.444* (0.147, 40.716) p=0.5334	2.646* (0.134, 52.108) p=0.5224	11.4% (11.4%, 11.4%) p=.		
V30M Mutation group									
yes	85	13 (15.3%)	16	1 (6.3%)	2.447 (0.344, 17.417) p=0.3715	2.708 (0.329, 22.309) p=0.3544	9.0% (-5.1%, 23.2%) p=0.2092	0.7966	
no	59	10 (16.9%)	8	0 (0.0%)	3.150* (0.202, 49.233) p=0.4133	3.606* (0.193, 67.457) p=0.3907	16.9% (2.8%, 31.1%) p=0.0186		

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:31

TABLE 3.1.5.2: Binary Outcome Analysis: Norfolk-QoL-DN Small Fiber Neuropathy with ≥ 2.4 deterioration from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population

Table page 4 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Disease Stage group								
Stage 1	115	17 (14.8%)	18	1 (5.6%)	2.661 (0.377, 18.789) p=0.3264	2.949 (0.368, 23.640) p=0.3085	9.2% (-3.2%, 21.6%) p=0.1451	0.6861
Stage 2	29	6 (20.7%)	6	0 (0.0%)	3.033* (0.193, 47.748) p=0.4301	3.596* (0.178, 72.565) p=0.4038	20.7% (8.3%, 33.1%) p=0.0011	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL								
yes	100	18 (18.0%)	15	1 (6.7%)	2.700 (0.388, 18.773) p=0.3154	3.073 (0.379, 24.894) p=0.2928	11.3% (11.3%, 11.3%) p=.	0.6843
no	44	5 (11.4%)	9	0 (0.0%)	2.444* (0.147, 40.716) p=0.5334	2.646* (0.134, 52.108) p=0.5224	11.4% (11.4%, 11.4%) p=.	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis								
yes	39	6 (15.4%)	7	0 (0.0%)	2.600* (0.162, 41.678) p=0.4997	2.910* (0.147, 57.496) p=0.4829	15.4% (15.4%, 15.4%) p=.	0.9813
no	105	17 (16.2%)	17	1 (5.9%)	2.752 (0.391, 19.357) p=0.3090	3.091 (0.384, 24.889) p=0.2890	10.3% (10.3%, 10.3%) p=.	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:31

TABLE 3.1.5.2: Binary Outcome Analysis: Norfolk-QoL-DN Small Fiber Neuropathy with ≥ 2.4 deterioration from baseline to week 35 - ITT (as randomized)
Population

Table page 5 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Cardiomyopathy								
yes	49	7 (14.3%)	9	0 (0.0%)	3.000* (0.186, 48.407) p=0.4388	3.353* (0.176, 63.924) p=0.4212	14.3% (14.3%, 14.3%) p=.	0.9732
no	95	16 (16.8%)	15	1 (6.7%)	2.526 (0.361, 17.677) p=0.3505	2.835 (0.348, 23.125) p=0.3304	10.2% (10.2%, 10.2%) p=.	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:31

TABLE 3.1.5.3: Change from baseline (ANCOVA) in Norfolk-QoL-DN Small Fiber Neuropathy - ITT (as randomized) Population

Table page 1 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Overall					
Baseline value					
n	143	24			
Mean (SD)	4.6 (4.1)	4.5 (3.7)			
Actual value at week 35					
n	139	20			
Mean (SD)	4.5 (4.0)	3.6 (3.2)			
Change from baseline at week 35					
n	138	20			
Mean (SD)	0.05 (2.65)	-0.40 (2.11)			
LS mean change (SE):	0.25 (0.26)	-0.36 (0.56)	0.61 (-0.55 ; 1.76)	0.20 (-0.27, 0.68)	-
p-value			0.3002		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:33

TABLE 3.1.5.3: Change from baseline (ANCOVA) in Norfolk-QoL-DN Small Fiber Neuropathy - ITT (as randomized) Population

Table page 2 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Age group					
< 65 years					
Baseline value					
n	100	16			
Mean (SD)	4.9 (4.1)	5.3 (3.6)			
Actual value at week 35					
n	96	13			
Mean (SD)	4.9 (4.1)	3.8 (3.3)			
Change from baseline at week 35					
n	96	13			
Mean (SD)	0.16 (2.36)	-0.54 (2.26)			
LS mean change (SE):	0.16 (0.27)	-0.54 (0.72)	0.69 (-0.82 ; 2.21)	0.27 (-0.32, 0.85)	0.5723
p-value			0.3678		
>= 65 years					
Baseline value					
n	43	8			
Mean (SD)	4.1 (3.8)	2.9 (3.5)			
Actual value at week 35					
n	43	7			
Mean (SD)	3.8 (3.5)	3.1 (3.2)			
Change from baseline at week 35					
n	42	7			
Mean (SD)	-0.19 (3.23)	-0.14 (1.95)			
LS mean change (SE):	-0.19 (0.40)	-0.14 (0.98)	-0.05 (-2.15 ; 2.05)	-0.02 (-0.84, 0.80)	-
p-value			0.9643		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:33

TABLE 3.1.5.3: Change from baseline (ANCOVA) in Norfolk-QoL-DN Small Fiber Neuropathy - ITT (as randomized) Population

Table page 3 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Sex group					
Male					
Baseline value					
n	100	16			
Mean (SD)	5.0 (4.2)	5.2 (3.7)			
Actual value at week 35					
n	97	13			
Mean (SD)	4.9 (4.0)	4.5 (3.3)			
Change from baseline at week 35					
n	97	13			
Mean (SD)	-0.04 (2.81)	-0.54 (2.57)			
LS mean change (SE):	-0.04 (0.26)	-0.54 (0.72)	0.50 (-1.02 ; 2.02)	0.19 (-0.40, 0.78)	0.9478
p-value			0.5189		
Female					
Baseline value					
n	43	8			
Mean (SD)	3.7 (3.6)	3.0 (3.3)			
Actual value at week 35					
n	42	7			
Mean (SD)	3.8 (3.8)	2.0 (2.4)			
Change from baseline at week 35					
n	41	7			
Mean (SD)	0.27 (2.24)	-0.14 (0.90)			
LS mean change (SE):	0.27 (0.41)	-0.14 (0.98)	0.41 (-1.69 ; 2.51)	0.16 (-0.67, 0.98)	-
p-value			0.6999		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:33

TABLE 3.1.5.3: Change from baseline (ANCOVA) in Norfolk-QoL-DN Small Fiber Neuropathy - ITT (as randomized) Population

Table page 4 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Race group					
white					
Baseline value					
n	111	19			
Mean (SD)	5.1 (3.9)	4.9 (3.8)			
Actual value at week 35					
n	107	16			
Mean (SD)	4.8 (3.9)	3.6 (3.2)			
Change from baseline at week 35					
n	106	16			
Mean (SD)	-0.21 (2.57)	-0.56 (2.28)			
LS mean change (SE):	-0.21 (0.25)	-0.56 (0.64)	0.35 (-1.01 ; 1.72)	0.14 (-0.39, 0.67)	0.8817
p-value			0.6074		
other					
Baseline value					
n	30	4			
Mean (SD)	2.9 (4.1)	3.5 (2.9)			
Actual value at week 35					
n	30	4			
Mean (SD)	3.8 (4.4)	3.8 (3.8)			
Change from baseline at week 35					
n	30	4			
Mean (SD)	0.83 (2.82)	0.25 (1.26)			
LS mean change (SE):	0.83 (0.47)	0.25 (1.29)	0.58 (-2.12 ; 3.29)	0.22 (-0.86, 1.31)	-
p-value			0.6705		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:34

TABLE 3.1.5.3: Change from baseline (ANCOVA) in Norfolk-QoL-DN Small Fiber Neuropathy - ITT (as randomized) Population

Table page 5 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Region group					
North-America					
Baseline value					
n	21	5			
Mean (SD)	2.5 (3.0)	0.8 (1.3)			
Actual value at week 35					
n	20	5			
Mean (SD)	2.3 (3.4)	0.8 (1.3)			
Change from baseline at week 35					
n	20	5			
Mean (SD)	-0.25 (2.10)	0.00 (0.71)			
LS mean change (SE):	-0.25 (0.59)	0.00 (1.17)	-0.25 (-2.84 ; 2.34)	-0.09 (-1.13, 0.94)	0.7210
p-value			0.8488		
Europe					
Baseline value					
n	54	10			
Mean (SD)	5.3 (3.6)	5.9 (3.7)			
Actual value at week 35					
n	51	7			
Mean (SD)	5.1 (3.4)	4.9 (2.9)			
Change from baseline at week 35					
n	51	7			
Mean (SD)	0.06 (2.70)	-1.00 (1.91)			
LS mean change (SE):	0.06 (0.37)	-1.00 (0.99)	1.06 (-1.03 ; 3.14)	0.40 (-0.41, 1.21)	-
p-value			0.3171		
Rest of World					
Baseline value					
n	68	9			
Mean (SD)	4.8 (4.5)	4.9 (3.3)			
Actual value at week 35					
n	68	8			
Mean (SD)	4.8 (4.3)	4.3 (3.5)			
Change from baseline at week 35					
n	67	8			
Mean (SD)	0.13 (2.78)	-0.13 (2.85)			
LS mean change (SE):	0.13 (0.32)	-0.12 (0.93)	0.26 (-1.67 ; 2.19)	0.10 (-0.65, 0.84)	-
p-value			0.7915		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:34

TABLE 3.1.5.3: Change from baseline (ANCOVA) in Norfolk-QoL-DN Small Fiber Neuropathy - ITT (as randomized) Population

Table page 6 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Weight group					
< 65 kg					
Baseline value					
n	52	4			
Mean (SD)	5.1 (4.0)	7.3 (3.3)			
Actual value at week 35					
n	51	3			
Mean (SD)	5.3 (3.9)	5.3 (1.2)			
Change from baseline at week 35					
n	51	3			
Mean (SD)	0.31 (2.80)	-0.33 (1.15)			
LS mean change (SE):	0.31 (0.36)	-0.33 (1.50)	0.65 (-2.41 ; 3.70)	0.24 (-0.95, 1.44)	0.7409
p-value			0.6762		
>= 65 kg					
Baseline value					
n	88	19			
Mean (SD)	4.4 (4.1)	3.9 (3.6)			
Actual value at week 35					
n	85	16			
Mean (SD)	4.2 (4.0)	3.4 (3.4)			
Change from baseline at week 35					
n	84	16			
Mean (SD)	-0.17 (2.56)	-0.25 (2.24)			
LS mean change (SE):	-0.17 (0.28)	-0.25 (0.65)	0.08 (-1.32 ; 1.49)	0.03 (-0.51, 0.57)	-
p-value			0.9067		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:34

TABLE 3.1.5.3: Change from baseline (ANCOVA) in Norfolk-QoL-DN Small Fiber Neuropathy - ITT (as randomized) Population

Table page 7 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by NIS at baseline group					
< 50					
Baseline value					
n	87	17			
Mean (SD)	4.0 (3.8)	3.9 (3.8)			
Actual value at week 35					
n	85	13			
Mean (SD)	3.8 (3.7)	2.2 (2.4)			
Change from baseline at week 35					
n	85	13			
Mean (SD)	-0.26 (2.02)	-0.77 (1.42)			
LS mean change (SE):	-0.26 (0.28)	-0.77 (0.71)	0.51 (-1.00 ; 2.03)	0.20 (-0.40, 0.79)	0.8471
p-value			0.5067		
>=50					
Baseline value					
n	56	7			
Mean (SD)	5.5 (4.4)	5.9 (3.2)			
Actual value at week 35					
n	54	7			
Mean (SD)	5.8 (4.0)	6.1 (3.1)			
Change from baseline at week 35					
n	53	7			
Mean (SD)	0.55 (3.39)	0.29 (3.04)			
LS mean change (SE):	0.55 (0.35)	0.29 (0.97)	0.26 (-1.78 ; 2.31)	0.10 (-0.71, 0.91)	-
p-value			0.8010		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:34

TABLE 3.1.5.3: Change from baseline (ANCOVA) in Norfolk-QoL-DN Small Fiber Neuropathy - ITT (as randomized) Population

Table page 8 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Previous treatment with Tetramer Stabilizer group					
yes					
Baseline value					
n	100	15			
Mean (SD)	4.8 (3.9)	4.5 (3.4)			
Actual value at week 35					
n	98	11			
Mean (SD)	4.9 (3.9)	3.8 (3.4)			
Change from baseline at week 35					
n	98	11			
Mean (SD)	0.14 (2.62)	0.09 (2.07)			
LS mean change (SE):	0.14 (0.26)	0.09 (0.78)	0.05 (-1.58 ; 1.68)	0.02 (-0.61, 0.65)	0.5420
p-value			0.9499		
no					
Baseline value					
n	43	9			
Mean (SD)	4.3 (4.4)	4.3 (4.2)			
Actual value at week 35					
n	41	9			
Mean (SD)	3.8 (4.2)	3.3 (3.1)			
Change from baseline at week 35					
n	40	9			
Mean (SD)	-0.18 (2.74)	-1.00 (2.12)			
LS mean change (SE):	-0.17 (0.41)	-1.00 (0.87)	0.83 (-1.07 ; 2.72)	0.31 (-0.43, 1.06)	-
p-value			0.3906		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:34

TABLE 3.1.5.3: Change from baseline (ANCOVA) in Norfolk-QoL-DN Small Fiber Neuropathy - ITT (as randomized) Population

Table page 9 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by V30M Mutation group					
yes					
Baseline value					
n	84	16			
Mean (SD)	5.8 (3.8)	5.4 (3.5)			
Actual value at week 35					
n	81	12			
Mean (SD)	5.7 (3.9)	4.5 (2.9)			
Change from baseline at week 35					
n	80	12			
Mean (SD)	-0.09 (2.53)	-0.42 (2.61)			
LS mean change (SE):	-0.09 (0.29)	-0.42 (0.75)	0.33 (-1.26 ; 1.92)	0.13 (-0.49, 0.74)	0.8214
p-value			0.6835		
no					
Baseline value					
n	59	8			
Mean (SD)	2.9 (3.8)	2.6 (3.5)			
Actual value at week 35					
n	58	8			
Mean (SD)	3.0 (3.6)	2.3 (3.4)			
Change from baseline at week 35					
n	58	8			
Mean (SD)	0.24 (2.82)	-0.38 (1.19)			
LS mean change (SE):	0.24 (0.34)	-0.37 (0.92)	0.62 (-1.32 ; 2.56)	0.23 (-0.52, 0.99)	-
p-value			0.5311		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:34

TABLE 3.1.5.3: Change from baseline (ANCOVA) in Norfolk-QoL-DN Small Fiber Neuropathy - ITT (as randomized) Population

Table page 10 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Disease Stage group					
Stage 1					
Baseline value					
n	115	18			
Mean (SD)	4.2 (3.9)	4.4 (3.8)			
Actual value at week 35					
n	111	15			
Mean (SD)	4.1 (3.9)	3.2 (3.4)			
Change from baseline at week 35					
n	111	15			
Mean (SD)	0.02 (2.25)	-0.33 (1.99)			
LS mean change (SE):	0.02 (0.25)	-0.33 (0.67)	0.35 (-1.07 ; 1.77)	0.13 (-0.41, 0.68)	0.7664
p-value			0.6249		
Stage 2					
Baseline value					
n	28	6			
Mean (SD)	6.2 (4.4)	4.5 (3.6)			
Actual value at week 35					
n	28	5			
Mean (SD)	6.2 (4.0)	4.8 (2.5)			
Change from baseline at week 35					
n	27	5			
Mean (SD)	0.19 (3.94)	-0.60 (2.70)			
LS mean change (SE):	0.19 (0.50)	-0.60 (1.17)	0.79 (-1.72 ; 3.29)	0.29 (-0.70, 1.29)	-
p-value			0.5371		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:34

TABLE 3.1.5.3: Change from baseline (ANCOVA) in Norfolk-QoL-DN Small Fiber Neuropathy - ITT (as randomized) Population

Table page 11 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL					
yes					
Baseline value					
n	100	15			
Mean (SD)	4.8 (3.9)	4.5 (3.4)			
Actual value at week 35					
n	98	11			
Mean (SD)	4.9 (3.9)	3.8 (3.4)			
Change from baseline at week 35					
n	98	11			
Mean (SD)	0.14 (2.62)	0.09 (2.07)			
LS mean change (SE):	0.14 (0.26)	0.09 (0.78)	0.05 (-1.58 ; 1.68)	0.02 (-0.61, 0.65)	0.5420
p-value			0.9499		
no					
Baseline value					
n	43	9			
Mean (SD)	4.3 (4.4)	4.3 (4.2)			
Actual value at week 35					
n	41	9			
Mean (SD)	3.8 (4.2)	3.3 (3.1)			
Change from baseline at week 35					
n	40	9			
Mean (SD)	-0.18 (2.74)	-1.00 (2.12)			
LS mean change (SE):	-0.17 (0.41)	-1.00 (0.87)	0.83 (-1.07 ; 2.72)	0.31 (-0.43, 1.06)	-
p-value			0.3906		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:34

TABLE 3.1.5.3: Change from baseline (ANCOVA) in Norfolk-QoL-DN Small Fiber Neuropathy - ITT (as randomized) Population

Table page 12 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis					
yes					
Baseline value					
n	39	7			
Mean (SD)	4.1 (4.2)	4.4 (2.9)			
Actual value at week 35					
n	38	7			
Mean (SD)	3.7 (3.5)	3.6 (2.9)			
Change from baseline at week 35					
n	38	7			
Mean (SD)	-0.16 (3.29)	-0.86 (2.04)			
LS mean change (SE):	-0.16 (0.42)	-0.86 (0.98)	0.70 (-1.42 ; 2.81)	0.26 (-0.57, 1.10)	0.7529
p-value			0.5145		
no					
Baseline value					
n	104	17			
Mean (SD)	4.8 (4.0)	4.5 (4.0)			
Actual value at week 35					
n	101	13			
Mean (SD)	4.9 (4.1)	3.6 (3.5)			
Change from baseline at week 35					
n	100	13			
Mean (SD)	0.13 (2.38)	-0.15 (2.19)			
LS mean change (SE):	0.13 (0.26)	-0.15 (0.72)	0.28 (-1.23 ; 1.80)	0.11 (-0.48, 0.69)	-
p-value			0.7119		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:35

TABLE 3.1.5.3: Change from baseline (ANCOVA) in Norfolk-QoL-DN Small Fiber Neuropathy - ITT (as randomized) Population

Table page 13 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Cardiomyopathy					
yes					
Baseline value					
n	49	9			
Mean (SD)	4.3 (4.2)	4.3 (2.7)			
Actual value at week 35					
n	48	8			
Mean (SD)	3.9 (3.5)	3.5 (2.7)			
Change from baseline at week 35					
n	48	8			
Mean (SD)	-0.25 (3.12)	-0.63 (2.00)			
LS mean change (SE):	-0.25 (0.38)	-0.63 (0.92)	0.38 (-1.59 ; 2.34)	0.14 (-0.62, 0.91)	0.9462
p-value			0.7061		
no					
Baseline value					
n	94	15			
Mean (SD)	4.8 (4.0)	4.5 (4.2)			
Actual value at week 35					
n	91	12			
Mean (SD)	4.9 (4.2)	3.7 (3.6)			
Change from baseline at week 35					
n	90	12			
Mean (SD)	0.21 (2.37)	-0.25 (2.26)			
LS mean change (SE):	0.21 (0.27)	-0.25 (0.75)	0.46 (-1.12 ; 2.04)	0.18 (-0.43, 0.79)	-
p-value			0.5645		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:35

TABLE 3.1.6.1: Binary Outcome Analysis: Norfolk-QoL-DN Autonomic Neuropathy achieving ≥ 1.8 improvement from baseline to week 35 - ITT (as randomized)
Population

Table page 1 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI) p-value	OR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value	
Overall								
ITT (as randomized) Population	144	28 (19.4%)	24	3 (12.5%)	1.556* (0.513, 4.718) p=0.4351	1.547 (0.388, 6.165) p=0.5358	3.5% (-18.6%, 25.5%) p=0.7588	--
Age group								
< 65 years	100	21 (21.0%)	16	3 (18.8%)	1.120 (0.377, 3.326) p=0.8383	1.152 (0.300, 4.419) p=0.8367	2.1% (-19.8%, 24.1%) p=0.8483	0.5644
≥ 65 years	44	7 (15.9%)	8	0 (0.0%)	3.000* (0.188, 47.963) p=0.4373	3.400* (0.177, 65.479) p=0.4174	17.6% (-52.7%, 87.8%) p=0.6242	
Sex group								
Male	100	15 (15.0%)	16	3 (18.8%)	0.800 (0.261, 2.456) p=0.6966	0.765 (0.194, 3.010) p=0.7012	-3.8% (-24.1%, 16.6%) p=0.7182	0.0847
Female	44	13 (29.5%)	8	0 (0.0%)	5.400* (0.352, 82.834) p=0.2261	7.286* (0.392, 135.433) p=0.1829	29.5% (-41.0%, 100.1%) p=0.4120	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:39

TABLE 3.1.6.1: Binary Outcome Analysis: Norfolk-QoL-DN Autonomic Neuropathy achieving ≥ 1.8 improvement from baseline to week 35 - ITT (as randomized)
Population

Table page 2 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Race group								
white	112	20 (17.9%)	19	2 (10.5%)	1.696 (0.431, 6.675) p=0.4495	1.848 (0.395, 8.644) p=0.4354	7.3% (-8.2%, 22.8%) p=0.3544	0.8374
other	30	8 (26.7%)	4	1 (25.0%)	1.067 (0.177, 6.441) p=0.9439	1.091 (0.099, 12.067) p=0.9434	1.7% (-43.6%, 47.0%) p=0.9425	
Region group								
North-America	21	8 (38.1%)	5	1 (20.0%)	1.905 (0.304, 11.944) p=0.4915	2.462 (0.232, 26.114) p=0.4547	18.1% (-22.7%, 58.8%) p=0.3841	0.6011
Europe	54	5 (9.3%)	10	1 (10.0%)	0.926 (0.121, 7.108) p=0.9410	0.918 (0.096, 8.815) p=0.9412	-0.7% (-20.9%, 19.4%) p=0.9425	
Rest of World	69	15 (21.7%)	9	1 (11.1%)	1.957 (0.292, 13.099) p=0.4890	2.222 (0.257, 19.195) p=0.4679	10.6% (-12.1%, 33.3%) p=0.3593	
Weight group								
< 65 kg	52	11 (21.2%)	4	0 (0.0%)	2.170* (0.149, 31.610) p=0.5709	2.494* (0.125, 49.786) p=0.5497	21.2% (-59.6%, 101.9%) p=0.6078	0.8465
≥ 65 kg	89	17 (19.1%)	19	2 (10.5%)	1.815 (0.457, 7.205) p=0.3970	2.007 (0.423, 9.527) p=0.3807	8.6% (-7.5%, 24.6%) p=0.2946	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:39

TABLE 3.1.6.1: Binary Outcome Analysis: Norfolk-QoL-DN Autonomic Neuropathy achieving ≥ 1.8 improvement from baseline to week 35 - ITT (as randomized)
Population

Table page 3 of 5.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
NIS at baseline group									
< 50	87	16 (18.4%)	17	2 (11.8%)	1.563 (0.395, 6.183) p=0.5243	1.690 (0.351, 8.140) p=0.5129	6.6% (-10.7%, 24.0%) p=0.4540	0.9832	
>=50	57	12 (21.1%)	7	1 (14.3%)	1.474 (0.224, 9.686) p=0.6865	1.600 (0.175, 14.595) p=0.6769	6.8% (-21.2%, 34.8%) p=0.6357		
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	20 (20.0%)	15	1 (6.7%)	3.000 (0.434, 20.744) p=0.2655	3.500 (0.434, 28.215) p=0.2394	13.3% (-1.5%, 28.2%) p=0.0786	0.2819	
no	44	8 (18.2%)	9	2 (22.2%)	0.818 (0.207, 3.231) p=0.7746	0.778 (0.135, 4.468) p=0.7781	-4.0% (-33.5%, 25.4%) p=0.7880		
V30M Mutation group									
yes	85	15 (17.6%)	16	1 (6.3%)	2.824 (0.401, 19.895) p=0.2974	3.214 (0.394, 26.239) p=0.2757	11.4% (-3.0%, 25.8%) p=0.1199	0.4150	
no	59	13 (22.0%)	8	2 (25.0%)	0.881 (0.242, 3.210) p=0.8481	0.848 (0.153, 4.709) p=0.8503	-3.0% (-34.8%, 28.8%) p=0.8550		

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:39

TABLE 3.1.6.1: Binary Outcome Analysis: Norfolk-QoL-DN Autonomic Neuropathy achieving ≥ 1.8 improvement from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population

Table page 4 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Disease Stage group								
Stage 1	115	22 (19.1%)	18	2 (11.1%)	1.722 (0.442, 6.706) p=0.4335	1.892 (0.405, 8.842) p=0.4174	8.0% (-8.2%, 24.2%) p=0.3320	0.8377
Stage 2	29	6 (20.7%)	6	1 (16.7%)	1.241 (0.181, 8.517) p=0.8258	1.304 (0.127, 13.372) p=0.8230	4.0% (-29.2%, 37.3%) p=0.8126	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL								
yes	100	20 (20.0%)	15	1 (6.7%)	3.000 (0.434, 20.744) p=0.2655	3.500 (0.434, 28.215) p=0.2394	13.3% (-1.5%, 28.2%) p=0.0786	0.2819
no	44	8 (18.2%)	9	2 (22.2%)	0.818 (0.207, 3.231) p=0.7746	0.778 (0.135, 4.468) p=0.7781	-4.0% (-33.5%, 25.4%) p=0.7880	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis								
yes	39	6 (15.4%)	7	2 (28.6%)	0.538 (0.135, 2.148) p=0.3805	0.455 (0.071, 2.909) p=0.4051	-13.2% (-48.5%, 22.1%) p=0.4644	0.1015
no	105	22 (21.0%)	17	1 (5.9%)	3.562 (0.513, 24.722) p=0.1988	4.241 (0.533, 33.751) p=0.1722	15.1% (1.4%, 28.7%) p=0.0302	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:39

TABLE 3.1.6.1: Binary Outcome Analysis: Norfolk-QoL-DN Autonomic Neuropathy achieving ≥ 1.8 improvement from baseline to week 35 - ITT (as randomized)
Population

Table page 5 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Cardiomyopathy								
yes	49	10 (20.4%)	9	2 (22.2%)	0.918 (0.240, 3.513) p=0.9010	0.897 (0.161, 5.003) p=0.9018	-1.8% (-31.2%, 27.6%) p=0.9038	0.3952
no	95	18 (18.9%)	15	1 (6.7%)	2.842 (0.409, 19.751) p=0.2910	3.273 (0.404, 26.530) p=0.2668	12.3% (-2.6%, 27.2%) p=0.1058	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:39

TABLE 3.1.6.2: Binary Outcome Analysis: Norfolk-QoL-DN Autonomic Neuropathy with ≥ 1.8 deterioration from baseline to week 35 - ITT (as randomized)
Population

Table page 1 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI) p-value	OR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value	
Overall								
ITT (as randomized) Population	144	21 (14.6%)	24	6 (25.0%)	0.595 (0.270, 1.313) p=0.1986	0.511 (0.180, 1.449) p=0.2068	-10.4% (-28.6%, 7.8%) p=0.2646	--
Age group								
< 65 years	100	17 (17.0%)	16	2 (12.5%)	1.360 (0.347, 5.335) p=0.6593	1.434 (0.298, 6.897) p=0.6530	4.5% (-13.3%, 22.3%) p=0.6202	0.0246*
≥ 65 years	44	4 (9.1%)	8	4 (50.0%)	0.182 (0.057, 0.582) p=0.0041	0.100 (0.018, 0.561) p=0.0089	-40.9% (-76.6%, -5.2%) p=0.0246	
Sex group								
Male	100	15 (15.0%)	16	5 (31.3%)	0.480 (0.202, 1.138) p=0.0958	0.388 (0.118, 1.278) p=0.1195	-16.3% (-40.0%, 7.5%) p=0.1802	0.3449
Female	44	6 (13.6%)	8	1 (12.5%)	1.091 (0.151, 7.889) p=0.9313	1.105 (0.115, 10.648) p=0.9310	1.1% (-23.9%, 26.2%) p=0.9292	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:43

TABLE 3.1.6.2: Binary Outcome Analysis: Norfolk-QoL-DN Autonomic Neuropathy with ≥ 1.8 deterioration from baseline to week 35 - ITT (as randomized)
Population

Table page 2 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Race group								
white	112	17 (15.2%)	19	5 (26.3%)	0.577 (0.242, 1.377) p=0.2154	0.501 (0.160, 1.573) p=0.2365	-11.1% (-32.0%, 9.7%) p=0.2960	0.8007
other	30	2 (6.7%)	4	1 (25.0%)	0.267 (0.031, 2.317) p=0.2308	0.214 (0.015, 3.124) p=0.2598	-18.3% (-61.7%, 25.0%) p=0.4073	
Region group								
North-America	21	0 (0.0%)	5	1 (20.0%)	0.091* (0.004, 1.960) p=0.1259	0.070* (0.002, 2.005) p=0.1202	-20.0% (-20.0%, -20.0%) p=.	0.7091
Europe	54	9 (16.7%)	10	2 (20.0%)	0.833 (0.211, 3.298) p=0.7950	0.800 (0.145, 4.409) p=0.7978	-3.3% (-3.3%, -3.3%) p=.	
Rest of World	69	12 (17.4%)	9	3 (33.3%)	0.522 (0.181, 1.502) p=0.2279	0.421 (0.092, 1.924) p=0.2645	-15.9% (-15.9%, -15.9%) p=.	
Weight group								
< 65 kg	52	10 (19.2%)	4	0 (0.0%)	1.981* (0.135, 29.033) p=0.6177	2.224* (0.111, 44.607) p=0.6015	19.2% (19.2%, 19.2%) p=.	0.1929
≥ 65 kg	89	10 (11.2%)	19	6 (31.6%)	0.356 (0.147, 0.860) p=0.0218	0.274 (0.085, 0.884) p=0.0302	-20.3% (-20.3%, -20.3%) p=.	

Notes:
 Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.
 [1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
 [2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
 [3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.
 * Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.
 [4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.
 All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.
 Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.
 N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:43

TABLE 3.1.6.2: Binary Outcome Analysis: Norfolk-QoL-DN Autonomic Neuropathy with ≥ 1.8 deterioration from baseline to week 35 - ITT (as randomized)
Population

Table page 3 of 5.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
NIS at baseline group									
< 50	87	14 (16.1%)	17	2 (11.8%)	1.368 (0.342, 5.478) p=0.6582	1.438 (0.296, 7.000) p=0.6525	4.3% (-12.8%, 21.5%) p=0.6210	0.0187*	
>=50	57	7 (12.3%)	7	4 (57.1%)	0.215 (0.084, 0.553) p=0.0014	0.105 (0.019, 0.571) p=0.0091	-44.9% (-82.5%, -7.2%) p=0.0195		
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	17 (17.0%)	15	4 (26.7%)	0.638 (0.248, 1.639) p=0.3501	0.563 (0.160, 1.981) p=0.3710	-9.7% (-33.2%, 13.9%) p=0.4213	0.8952	
no	44	4 (9.1%)	9	2 (22.2%)	0.409 (0.088, 1.905) p=0.2548	0.350 (0.054, 2.289) p=0.2732	-13.1% (-41.6%, 15.3%) p=0.3658		
V30M Mutation group									
yes	85	16 (18.8%)	16	4 (25.0%)	0.753 (0.289, 1.960) p=0.5610	0.696 (0.198, 2.441) p=0.5710	-6.2% (-29.0%, 16.6%) p=0.5952	0.6312	
no	59	5 (8.5%)	8	2 (25.0%)	0.339 (0.078, 1.466) p=0.1476	0.278 (0.044, 1.756) p=0.1734	-16.5% (-47.4%, 14.3%) p=0.2935		

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:43

TABLE 3.1.6.2: Binary Outcome Analysis: Norfolk-QoL-DN Autonomic Neuropathy with ≥ 1.8 deterioration from baseline to week 35 - ITT (as randomized)
Population

Table page 4 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Disease Stage group								
Stage 1	115	18 (15.7%)	18	4 (22.2%)	0.704 (0.269, 1.845) p=0.4755	0.649 (0.192, 2.199) p=0.4880	-6.6% (-26.9%, 13.8%) p=0.5263	0.4617
Stage 2	29	3 (10.3%)	6	2 (33.3%)	0.310 (0.065, 1.474) p=0.1411	0.231 (0.029, 1.840) p=0.1662	-23.0% (-62.3%, 16.3%) p=0.2518	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL								
yes	100	17 (17.0%)	15	4 (26.7%)	0.638 (0.248, 1.639) p=0.3501	0.563 (0.160, 1.981) p=0.3710	-9.7% (-33.2%, 13.9%) p=0.4213	0.8952
no	44	4 (9.1%)	9	2 (22.2%)	0.409 (0.088, 1.905) p=0.2548	0.350 (0.054, 2.289) p=0.2732	-13.1% (-41.6%, 15.3%) p=0.3658	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis								
yes	39	5 (12.8%)	7	3 (42.9%)	0.299 (0.092, 0.977) p=0.0457	0.196 (0.034, 1.148) p=0.0707	-30.0% (-68.2%, 8.1%) p=0.1226	0.1893
no	105	16 (15.2%)	17	3 (17.6%)	0.863 (0.281, 2.651) p=0.7976	0.839 (0.216, 3.255) p=0.7996	-2.4% (-21.8%, 17.0%) p=0.8075	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:43

TABLE 3.1.6.2: Binary Outcome Analysis: Norfolk-QoL-DN Autonomic Neuropathy with ≥ 1.8 deterioration from baseline to week 35 - ITT (as randomized)
Population

Table page 5 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Cardiomyopathy								
yes	49	7 (14.3%)	9	3 (33.3%)	0.429 (0.136, 1.354) p=0.1490	0.333 (0.067, 1.652) p=0.1785	-19.0% (-51.4%, 13.3%) p=0.2480	0.4759
no	95	14 (14.7%)	15	3 (20.0%)	0.737 (0.240, 2.262) p=0.5936	0.691 (0.173, 2.766) p=0.6018	-5.3% (-26.7%, 16.2%) p=0.6307	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:43

TABLE 3.1.6.3: Change from baseline (ANCOVA) in Norfolk-QoL-DN Autonomic Neuropathy - ITT (as randomized) Population

Table page 1 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Overall					
Baseline value					
n	143	24			
Mean (SD)	2.2 (2.7)	2.0 (2.0)			
Actual value at week 35					
n	139	20			
Mean (SD)	1.9 (2.5)	2.2 (2.4)			
Change from baseline at week 35					
n	138	20			
Mean (SD)	-0.19 (2.30)	0.20 (2.26)			
LS mean change (SE):	-0.24 (0.21)	0.11 (0.46)	-0.35 (-1.30 ; 0.61)	-0.14 (-0.61, 0.33)	-
p-value			0.4760		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:46

TABLE 3.1.6.3: Change from baseline (ANCOVA) in Norfolk-QoL-DN Autonomic Neuropathy - ITT (as randomized) Population

Table page 2 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Age group					
< 65 years					
Baseline value					
n	100	16			
Mean (SD)	2.6 (2.9)	2.2 (2.2)			
Actual value at week 35					
n	96	13			
Mean (SD)	2.3 (2.7)	1.6 (2.0)			
Change from baseline at week 35					
n	96	13			
Mean (SD)	-0.17 (2.43)	-0.54 (2.18)			
LS mean change (SE):	-0.17 (0.23)	-0.54 (0.63)	0.37 (-0.96 ; 1.70)	0.16 (-0.42, 0.75)	0.0594
p-value			0.5817		
>= 65 years					
Baseline value					
n	43	8			
Mean (SD)	1.3 (2.0)	1.6 (1.7)			
Actual value at week 35					
n	43	7			
Mean (SD)	1.0 (1.7)	3.3 (2.9)			
Change from baseline at week 35					
n	42	7			
Mean (SD)	-0.24 (1.99)	1.57 (1.81)			
LS mean change (SE):	-0.24 (0.35)	1.57 (0.86)	-1.81 (-3.65 ; 0.03)	-0.78 (-1.62, 0.06)	-
p-value			0.0536		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:46

TABLE 3.1.6.3: Change from baseline (ANCOVA) in Norfolk-QoL-DN Autonomic Neuropathy - ITT (as randomized) Population

Table page 3 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Sex group					
Male					
Baseline value					
n	100	16			
Mean (SD)	2.0 (2.7)	2.6 (2.1)			
Actual value at week 35					
n	97	13			
Mean (SD)	2.0 (2.6)	2.8 (2.5)			
Change from baseline at week 35					
n	97	13			
Mean (SD)	0.06 (2.13)	0.23 (2.68)			
LS mean change (SE):	0.06 (0.23)	0.23 (0.63)	-0.17 (-1.50 ; 1.16)	-0.07 (-0.66, 0.51)	0.5127
p-value			0.8022		
Female					
Baseline value					
n	43	8			
Mean (SD)	2.6 (2.8)	0.8 (1.2)			
Actual value at week 35					
n	42	7			
Mean (SD)	1.7 (2.2)	1.0 (1.9)			
Change from baseline at week 35					
n	41	7			
Mean (SD)	-0.78 (2.59)	0.14 (1.35)			
LS mean change (SE):	-0.78 (0.36)	0.14 (0.86)	-0.92 (-2.76 ; 0.92)	-0.40 (-1.23, 0.43)	-
p-value			0.3234		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:46

TABLE 3.1.6.3: Change from baseline (ANCOVA) in Norfolk-QoL-DN Autonomic Neuropathy - ITT (as randomized) Population

Table page 4 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Race group					
white					
Baseline value					
n	111	19			
Mean (SD)	2.2 (2.8)	1.7 (1.8)			
Actual value at week 35					
n	107	16			
Mean (SD)	2.1 (2.7)	1.9 (2.0)			
Change from baseline at week 35					
n	106	16			
Mean (SD)	-0.05 (2.24)	0.38 (1.82)			
LS mean change (SE):	-0.05 (0.22)	0.38 (0.57)	-0.42 (-1.63 ; 0.79)	-0.18 (-0.72, 0.35)	0.9481
p-value			0.4920		
other					
Baseline value					
n	30	4			
Mean (SD)	2.1 (2.7)	3.8 (2.6)			
Actual value at week 35					
n	30	4			
Mean (SD)	1.3 (1.7)	3.3 (3.9)			
Change from baseline at week 35					
n	30	4			
Mean (SD)	-0.83 (2.42)	-0.50 (3.87)			
LS mean change (SE):	-0.83 (0.42)	-0.50 (1.14)	-0.33 (-2.74 ; 2.07)	-0.14 (-1.23, 0.94)	-
p-value			0.7844		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:46

TABLE 3.1.6.3: Change from baseline (ANCOVA) in Norfolk-QoL-DN Autonomic Neuropathy - ITT (as randomized) Population

Table page 5 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Region group					
North-America					
Baseline value					
n	21	5			
Mean (SD)	2.7 (3.5)	2.4 (2.3)			
Actual value at week 35					
n	20	5			
Mean (SD)	0.9 (1.4)	1.4 (2.2)			
Change from baseline at week 35					
n	20	5			
Mean (SD)	-1.70 (2.23)	-1.00 (3.24)			
LS mean change (SE):	-1.70 (0.50)	-1.00 (0.99)	-0.70 (-2.89 ; 1.49)	-0.30 (-1.34, 0.73)	0.8804
p-value			0.5292		
Europe					
Baseline value					
n	54	10			
Mean (SD)	1.9 (2.6)	1.7 (2.1)			
Actual value at week 35					
n	51	7			
Mean (SD)	2.1 (2.5)	1.9 (2.3)			
Change from baseline at week 35					
n	51	7			
Mean (SD)	0.37 (1.71)	0.57 (1.81)			
LS mean change (SE):	0.37 (0.31)	0.57 (0.84)	-0.20 (-1.97 ; 1.57)	-0.09 (-0.90, 0.72)	-
p-value			0.8244		
Rest of World					
Baseline value					
n	68	9			
Mean (SD)	2.2 (2.7)	2.1 (1.9)			
Actual value at week 35					
n	68	8			
Mean (SD)	2.1 (2.7)	3.0 (2.7)			
Change from baseline at week 35					
n	67	8			
Mean (SD)	-0.16 (2.53)	0.63 (1.92)			
LS mean change (SE):	-0.16 (0.27)	0.63 (0.78)	-0.79 (-2.43 ; 0.85)	-0.35 (-1.10, 0.40)	-
p-value			0.3434		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:46

TABLE 3.1.6.3: Change from baseline (ANCOVA) in Norfolk-QoL-DN Autonomic Neuropathy - ITT (as randomized) Population

Table page 6 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Weight group					
< 65 kg					
Baseline value					
n	52	4			
Mean (SD)	3.2 (3.2)	3.5 (2.6)			
Actual value at week 35					
n	51	3			
Mean (SD)	2.9 (2.9)	2.3 (2.5)			
Change from baseline at week 35					
n	51	3			
Mean (SD)	-0.14 (2.61)	-0.33 (0.58)			
LS mean change (SE):	-0.14 (0.33)	-0.33 (1.34)	0.20 (-2.53 ; 2.92)	0.08 (-1.11, 1.28)	0.5613
p-value			0.8871		
>= 65 kg					
Baseline value					
n	88	19			
Mean (SD)	1.6 (2.3)	1.7 (1.8)			
Actual value at week 35					
n	85	16			
Mean (SD)	1.4 (2.0)	2.3 (2.5)			
Change from baseline at week 35					
n	84	16			
Mean (SD)	-0.25 (2.13)	0.44 (2.45)			
LS mean change (SE):	-0.25 (0.25)	0.44 (0.58)	-0.69 (-1.94 ; 0.56)	-0.29 (-0.84, 0.25)	-
p-value			0.2794		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:46

TABLE 3.1.6.3: Change from baseline (ANCOVA) in Norfolk-QoL-DN Autonomic Neuropathy - ITT (as randomized) Population

Table page 7 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by NIS at baseline group					
< 50					
Baseline value					
n	87	17			
Mean (SD)	2.1 (2.5)	1.9 (2.1)			
Actual value at week 35					
n	85	13			
Mean (SD)	1.9 (2.4)	1.4 (2.0)			
Change from baseline at week 35					
n	85	13			
Mean (SD)	-0.14 (2.32)	-0.46 (2.22)			
LS mean change (SE):	-0.14 (0.25)	-0.46 (0.63)	0.32 (-1.02 ; 1.66)	0.14 (-0.45, 0.73)	0.0802
p-value			0.6384		
>=50					
Baseline value					
n	56	7			
Mean (SD)	2.4 (3.1)	2.3 (2.0)			
Actual value at week 35					
n	54	7			
Mean (SD)	2.0 (2.7)	3.7 (2.5)			
Change from baseline at week 35					
n	53	7			
Mean (SD)	-0.26 (2.29)	1.43 (1.90)			
LS mean change (SE):	-0.26 (0.31)	1.43 (0.86)	-1.69 (-3.51 ; 0.12)	-0.73 (-1.55, 0.09)	-
p-value			0.0673		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:46

TABLE 3.1.6.3: Change from baseline (ANCOVA) in Norfolk-QoL-DN Autonomic Neuropathy - ITT (as randomized) Population

Table page 8 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Previous treatment with Tetramer Stabilizer group					
yes					
Baseline value					
n	100	15			
Mean (SD)	2.0 (2.5)	2.1 (1.9)			
Actual value at week 35					
n	98	11			
Mean (SD)	2.0 (2.6)	2.6 (2.7)			
Change from baseline at week 35					
n	98	11			
Mean (SD)	-0.01 (2.29)	0.55 (1.86)			
LS mean change (SE):	-0.01 (0.23)	0.55 (0.69)	-0.56 (-1.99 ; 0.88)	-0.24 (-0.87, 0.39)	0.8911
p-value			0.4463		
no					
Baseline value					
n	43	9			
Mean (SD)	2.6 (3.2)	1.9 (2.2)			
Actual value at week 35					
n	41	9			
Mean (SD)	1.7 (2.2)	1.7 (2.1)			
Change from baseline at week 35					
n	40	9			
Mean (SD)	-0.63 (2.29)	-0.22 (2.73)			
LS mean change (SE):	-0.63 (0.36)	-0.22 (0.76)	-0.40 (-2.07 ; 1.27)	-0.17 (-0.92, 0.57)	-
p-value			0.6340		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:46

TABLE 3.1.6.3: Change from baseline (ANCOVA) in Norfolk-QoL-DN Autonomic Neuropathy - ITT (as randomized) Population

Table page 9 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by V30M Mutation group					
yes					
Baseline value					
n	84	16			
Mean (SD)	2.3 (2.6)	2.0 (2.0)			
Actual value at week 35					
n	81	12			
Mean (SD)	2.2 (2.6)	2.5 (2.5)			
Change from baseline at week 35					
n	80	12			
Mean (SD)	-0.09 (2.33)	0.50 (1.78)			
LS mean change (SE):	-0.09 (0.26)	0.50 (0.66)	-0.59 (-1.99 ; 0.82)	-0.25 (-0.87, 0.36)	0.6504
p-value			0.4109		
no					
Baseline value					
n	59	8			
Mean (SD)	2.1 (2.9)	2.0 (2.1)			
Actual value at week 35					
n	58	8			
Mean (SD)	1.6 (2.4)	1.8 (2.4)			
Change from baseline at week 35					
n	58	8			
Mean (SD)	-0.33 (2.27)	-0.25 (2.92)			
LS mean change (SE):	-0.33 (0.30)	-0.25 (0.81)	-0.08 (-1.79 ; 1.64)	-0.03 (-0.79, 0.72)	-
p-value			0.9289		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:46

TABLE 3.1.6.3: Change from baseline (ANCOVA) in Norfolk-QoL-DN Autonomic Neuropathy - ITT (as randomized) Population

Table page 10 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Disease Stage group					
Stage 1					
Baseline value					
n	115	18			
Mean (SD)	2.2 (2.7)	1.8 (2.0)			
Actual value at week 35					
n	111	15			
Mean (SD)	2.0 (2.6)	1.7 (2.0)			
Change from baseline at week 35					
n	111	15			
Mean (SD)	-0.09 (2.17)	-0.07 (2.31)			
LS mean change (SE):	-0.09 (0.22)	-0.07 (0.59)	-0.02 (-1.27 ; 1.22)	-0.01 (-0.55, 0.53)	0.2232
p-value			0.9704		
Stage 2					
Baseline value					
n	28	6			
Mean (SD)	2.1 (2.9)	2.5 (2.1)			
Actual value at week 35					
n	28	5			
Mean (SD)	1.6 (2.0)	3.8 (3.0)			
Change from baseline at week 35					
n	27	5			
Mean (SD)	-0.59 (2.76)	1.00 (2.12)			
LS mean change (SE):	-0.59 (0.44)	1.00 (1.03)	-1.59 (-3.80 ; 0.61)	-0.68 (-1.69, 0.33)	-
p-value			0.1559		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:46

TABLE 3.1.6.3: Change from baseline (ANCOVA) in Norfolk-QoL-DN Autonomic Neuropathy - ITT (as randomized) Population

Table page 11 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL					
yes					
Baseline value					
n	100	15			
Mean (SD)	2.0 (2.5)	2.1 (1.9)			
Actual value at week 35					
n	98	11			
Mean (SD)	2.0 (2.6)	2.6 (2.7)			
Change from baseline at week 35					
n	98	11			
Mean (SD)	-0.01 (2.29)	0.55 (1.86)			
LS mean change (SE):	-0.01 (0.23)	0.55 (0.69)	-0.56 (-1.99 ; 0.88)	-0.24 (-0.87, 0.39)	0.8911
p-value			0.4463		
no					
Baseline value					
n	43	9			
Mean (SD)	2.6 (3.2)	1.9 (2.2)			
Actual value at week 35					
n	41	9			
Mean (SD)	1.7 (2.2)	1.7 (2.1)			
Change from baseline at week 35					
n	40	9			
Mean (SD)	-0.63 (2.29)	-0.22 (2.73)			
LS mean change (SE):	-0.63 (0.36)	-0.22 (0.76)	-0.40 (-2.07 ; 1.27)	-0.17 (-0.92, 0.57)	-
p-value			0.6340		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:47

TABLE 3.1.6.3: Change from baseline (ANCOVA) in Norfolk-QoL-DN Autonomic Neuropathy - ITT (as randomized) Population

Table page 12 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis					
yes					
Baseline value					
n	39	7			
Mean (SD)	2.0 (3.1)	2.9 (2.1)			
Actual value at week 35					
n	38	7			
Mean (SD)	1.8 (2.7)	3.0 (3.1)			
Change from baseline at week 35					
n	38	7			
Mean (SD)	0.00 (2.24)	0.14 (3.39)			
LS mean change (SE):	0.00 (0.37)	0.14 (0.87)	-0.14 (-2.02 ; 1.73)	-0.06 (-0.89, 0.77)	0.7659
p-value			0.8804		
no					
Baseline value					
n	104	17			
Mean (SD)	2.2 (2.6)	1.6 (1.9)			
Actual value at week 35					
n	101	13			
Mean (SD)	2.0 (2.4)	1.8 (2.0)			
Change from baseline at week 35					
n	100	13			
Mean (SD)	-0.26 (2.33)	0.23 (1.54)			
LS mean change (SE):	-0.26 (0.23)	0.23 (0.64)	-0.49 (-1.83 ; 0.85)	-0.21 (-0.80, 0.37)	-
p-value			0.4713		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:47

TABLE 3.1.6.3: Change from baseline (ANCOVA) in Norfolk-QoL-DN Autonomic Neuropathy - ITT (as randomized) Population

Table page 13 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Cardiomyopathy					
yes					
Baseline value					
n	49	9			
Mean (SD)	2.1 (3.2)	2.3 (2.1)			
Actual value at week 35					
n	48	8			
Mean (SD)	1.8 (2.7)	2.6 (3.1)			
Change from baseline at week 35					
n	48	8			
Mean (SD)	-0.08 (2.50)	0.13 (3.14)			
LS mean change (SE):	-0.08 (0.33)	0.13 (0.82)	-0.21 (-1.95 ; 1.53)	-0.09 (-0.85, 0.68)	0.8006
p-value			0.8134		
no					
Baseline value					
n	94	15			
Mean (SD)	2.2 (2.5)	1.8 (2.0)			
Actual value at week 35					
n	91	12			
Mean (SD)	2.0 (2.4)	1.9 (2.0)			
Change from baseline at week 35					
n	90	12			
Mean (SD)	-0.24 (2.19)	0.25 (1.60)			
LS mean change (SE):	-0.24 (0.24)	0.25 (0.67)	-0.49 (-1.89 ; 0.91)	-0.21 (-0.82, 0.40)	-
p-value			0.4865		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:47

TABLE 3.2.1.1: Binary Outcome Analysis: SF-36 PCS achieving 10 points improvement from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population

Table page 1 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI) p-value	OR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value	
Overall								
ITT (as randomized) Population	144	7 (4.9%)	24	2 (8.3%)	0.583* (0.129, 2.643) p=0.4844	0.559 (0.104, 3.012) p=0.4981	-3.2% (-27.7%, 21.3%) p=0.7984	--
Age group								
< 65 years	100	5 (5.0%)	16	2 (12.5%)	0.400 (0.085, 1.889) p=0.2474	0.368 (0.065, 2.085) p=0.2588	-7.5% (-24.3%, 9.3%) p=0.3804	0.5518
>= 65 years	44	2 (4.5%)	8	0 (0.0%)	1.000* (0.052, 19.122) p=1.0000	1.000* (0.044, 22.746) p=1.0000	4.5% (-93.6%, 102.7%) p=0.9277	
Sex group								
Male	100	4 (4.0%)	16	2 (12.5%)	0.320 (0.064, 1.606) p=0.1663	0.292 (0.049, 1.743) p=0.1767	-8.5% (-25.2%, 8.2%) p=0.3171	0.4195
Female	44	3 (6.8%)	8	0 (0.0%)	1.400* (0.079, 24.827) p=0.8186	1.434* (0.068, 30.386) p=0.8171	6.8% (-9.8%, 23.5%) p=0.4223	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:51

TABLE 3.2.1.1: Binary Outcome Analysis: SF-36 PCS achieving 10 points improvement from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population

Table page 2 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Race group								
white	112	5 (4.5%)	19	2 (10.5%)	0.424 (0.089, 2.031) p=0.2830	0.397 (0.071, 2.213) p=0.2921	-6.1% (-20.4%, 8.3%) p=0.4067	0.8153
other	30	2 (6.7%)	4	0 (0.0%)	0.806* (0.045, 14.449) p=0.8838	0.789* (0.032, 19.271) p=0.8846	6.7% (-7.7%, 21.0%) p=0.3615	
Region group								
North-America	21	0 (0.0%)	5	0 (0.0%)	0.273* (0.006, 12.370) p=0.5044	0.256* (0.005, 14.396) p=0.5073	0.0% (-97.5%, 97.5%) p=1.0000	0.9954
Europe	54	3 (5.6%)	10	1 (10.0%)	0.556 (0.064, 4.818) p=0.5938	0.529 (0.049, 5.672) p=0.5992	-4.2% (-27.4%, 19.0%) p=0.7202	
Rest of World	69	4 (5.8%)	9	1 (11.1%)	0.522 (0.065, 4.169) p=0.5395	0.492 (0.049, 4.965) p=0.5478	-5.1% (-29.7%, 19.5%) p=0.6863	
Weight group								
< 65 kg	52	2 (3.8%)	4	0 (0.0%)	0.472* (0.026, 8.527) p=0.6109	0.446* (0.018, 10.776) p=0.6188	6.1% (-92.3%, 104.4%) p=0.9038	0.9627
>= 65 kg	89	4 (4.5%)	19	2 (10.5%)	0.427 (0.084, 2.165) p=0.3042	0.400 (0.068, 2.361) p=0.3118	-5.8% (-22.9%, 11.3%) p=0.5095	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR:

Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:51

TABLE 3.2.1.1: Binary Outcome Analysis: SF-36 PCS achieving 10 points improvement from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population

Table page 3 of 5.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
NIS at baseline group									
< 50	87	5 (5.7%)	17	0 (0.0%)	2.250* (0.130, 38.910) p=0.5771	2.333* (0.123, 44.166) p=0.5723	5.7% (5.7%, 5.7%) p=.	0.0507	
>=50	57	2 (3.5%)	7	2 (28.6%)	0.123 (0.020, 0.740) p=0.0221	0.091 (0.010, 0.791) p=0.0298	-25.1% (-25.1%, -25.1%) p=.		
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	5 (5.0%)	15	0 (0.0%)	1.743* (0.101, 30.024) p=0.7022	1.785* (0.094, 33.920) p=0.6996	7.2% (-43.8%, 58.1%) p=0.7827	0.1327	
no	44	2 (4.5%)	9	2 (22.2%)	0.205 (0.033, 1.268) p=0.0882	0.167 (0.020, 1.384) p=0.0971	-16.8% (-46.5%, 12.8%) p=0.2657		
V30M Mutation group									
yes	85	5 (5.9%)	16	1 (6.3%)	0.941 (0.118, 7.530) p=0.9544	0.938 (0.102, 8.604) p=0.9545	-0.4% (-13.2%, 12.5%) p=0.9554	0.4920	
no	59	2 (3.4%)	8	1 (12.5%)	0.271 (0.028, 2.662) p=0.2628	0.246 (0.020, 3.070) p=0.2759	-9.1% (-32.5%, 14.3%) p=0.4450		

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:51

TABLE 3.2.1.1: Binary Outcome Analysis: SF-36 PCS achieving 10 points improvement from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population

Table page 4 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Disease Stage group								
Stage 1	115	7 (6.1%)	18	1 (5.6%)	1.096 (0.143, 8.389) p=0.9299	1.102 (0.127, 9.524) p=0.9298	0.5% (0.5%, 0.5%) p=.	0.1601
Stage 2	29	0 (0.0%)	6	1 (16.7%)	0.078* (0.004, 1.715) p=0.1056	0.062* (0.002, 1.732) p=0.1017	-16.7% (-16.7%, -16.7%) p=.	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL								
yes	100	5 (5.0%)	15	0 (0.0%)	1.743* (0.101, 30.024) p=0.7022	1.785* (0.094, 33.920) p=0.6996	7.2% (-43.8%, 58.1%) p=0.7827	0.1327
no	44	2 (4.5%)	9	2 (22.2%)	0.205 (0.033, 1.268) p=0.0882	0.167 (0.020, 1.384) p=0.0971	-16.8% (-46.5%, 12.8%) p=0.2657	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis								
yes	39	3 (7.7%)	7	0 (0.0%)	1.400* (0.080, 24.552) p=0.8179	1.438* (0.067, 30.849) p=0.8162	7.7% (7.7%, 7.7%) p=.	0.4589
no	105	4 (3.8%)	17	2 (11.8%)	0.324 (0.064, 1.633) p=0.1720	0.297 (0.050, 1.765) p=0.1818	-8.0% (-8.0%, -8.0%) p=.	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:51

TABLE 3.2.1.1: Binary Outcome Analysis: SF-36 PCS achieving 10 points improvement from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population

Table page 5 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Cardiomyopathy								
yes	49	3 (6.1%)	9	0 (0.0%)	1.400* (0.078, 25.049) p=0.8192	1.430* (0.068, 30.024) p=0.8178	8.2% (-57.7%, 74.2%) p=0.8064	0.3818
no	95	4 (4.2%)	15	2 (13.3%)	0.316 (0.063, 1.576) p=0.1599	0.286 (0.048, 1.718) p=0.1711	-8.7% (-28.7%, 11.3%) p=0.3936	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:51

TABLE 3.2.1.2: Binary Outcome Analysis: SF-36 PCS with 10 points deterioration from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population

Table page 1 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI) p-value	OR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value	
Overall								
ITT (as randomized) Population	144	4 (2.8%)	24	2 (8.3%)	0.333* (0.065, 1.721) p=0.1896	0.372 (0.060, 2.292) p=0.2865	-3.5% (-25.5%, 18.5%) p=0.7569	--
Age group								
< 65 years	100	2 (2.0%)	16	0 (0.0%)	0.842* (0.042, 16.779) p=0.9101	0.838* (0.038, 18.239) p=0.9102	4.3% (-45.0%, 53.6%) p=0.8651	0.1500
>= 65 years	44	2 (4.5%)	8	2 (25.0%)	0.182 (0.030, 1.110) p=0.0648	0.143 (0.017, 1.212) p=0.0745	-19.5% (-51.7%, 12.7%) p=0.2355	
Sex group								
Male	100	3 (3.0%)	16	2 (12.5%)	0.240 (0.043, 1.326) p=0.1018	0.216 (0.033, 1.412) p=0.1097	-9.5% (-26.0%, 7.0%) p=0.2605	0.5562
Female	44	1 (2.3%)	8	0 (0.0%)	0.600* (0.027, 13.582) p=0.7483	0.586* (0.022, 15.640) p=0.7499	2.3% (-67.2%, 71.7%) p=0.9488	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:56

TABLE 3.2.1.2: Binary Outcome Analysis: SF-36 PCS with 10 points deterioration from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population

Table page 2 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Race group								
white	112	3 (2.7%)	19	1 (5.3%)	0.509 (0.056, 4.641) p=0.5492	0.495 (0.049, 5.028) p=0.5525	-2.6% (-13.1%, 7.9%) p=0.6287	0.2976
other	30	1 (3.3%)	4	1 (25.0%)	0.133 (0.010, 1.739) p=0.1241	0.103 (0.005, 2.111) p=0.1404	-21.7% (-64.6%, 21.3%) p=0.3224	
Region group								
North-America	21	0 (0.0%)	5	0 (0.0%)	0.273* (0.006, 12.370) p=0.5044	0.256* (0.005, 14.396) p=0.5073	0.0% (0.0%, 0.0%) p=.	0.5443
Europe	54	1 (1.9%)	10	0 (0.0%)	0.600* (0.026, 13.786) p=0.7494	0.589* (0.022, 15.465) p=0.7507	1.9% (1.9%, 1.9%) p=.	
Rest of World	69	3 (4.3%)	9	2 (22.2%)	0.196 (0.038, 1.018) p=0.0525	0.159 (0.023, 1.120) p=0.0649	-17.9% (-17.9%, -17.9%) p=.	
Weight group								
< 65 kg	52	2 (3.8%)	4	0 (0.0%)	0.472* (0.026, 8.527) p=0.6109	0.446* (0.018, 10.776) p=0.6188	6.1% (-92.3%, 104.4%) p=0.9038	0.8622
>= 65 kg	89	2 (2.2%)	19	2 (10.5%)	0.213 (0.032, 1.422) p=0.1105	0.195 (0.026, 1.484) p=0.1145	-7.9% (-24.9%, 9.1%) p=0.3613	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:56

TABLE 3.2.1.2: Binary Outcome Analysis: SF-36 PCS with 10 points deterioration from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population

Table page 3 of 5.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
NIS at baseline group									
< 50	87	1 (1.1%)	17	0 (0.0%)	0.614* (0.026, 14.467) p=0.7620	0.607* (0.024, 15.522) p=0.7627	3.4% (-44.5%, 51.4%) p=0.8890	0.1337	
>=50	57	3 (5.3%)	7	2 (28.6%)	0.184 (0.037, 0.920) p=0.0392	0.139 (0.019, 1.037) p=0.0543	-22.2% (-57.3%, 12.9%) p=0.2151		
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	2 (2.0%)	15	2 (13.3%)	0.150 (0.023, 0.986) p=0.0483	0.133 (0.017, 1.024) p=0.0527	-11.3% (-28.8%, 6.1%) p=0.2023	0.3522	
no	44	2 (4.5%)	9	0 (0.0%)	1.111* (0.058, 21.400) p=0.9443	1.118* (0.050, 25.229) p=0.9442	4.5% (-61.1%, 70.2%) p=0.8920		
V30M Mutation group									
yes	85	2 (2.4%)	16	2 (12.5%)	0.188 (0.029, 1.241) p=0.0826	0.169 (0.022, 1.297) p=0.0873	-9.7% (-28.9%, 9.5%) p=0.3209	0.4898	
no	59	2 (3.4%)	8	0 (0.0%)	0.750* (0.039, 14.393) p=0.8486	0.739* (0.033, 16.749) p=0.8492	5.6% (-64.1%, 75.3%) p=0.8743		

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:56

TABLE 3.2.1.2: Binary Outcome Analysis: SF-36 PCS with 10 points deterioration from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population

Table page 4 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Disease Stage group								
Stage 1	115	3 (2.6%)	18	0 (0.0%)	1.147* (0.062, 21.327) p=0.9269	1.151* (0.057, 23.207) p=0.9268	4.9% (-41.6%, 51.4%) p=0.8374	0.0610
Stage 2	29	1 (3.4%)	6	2 (33.3%)	0.103 (0.011, 0.966) p=0.0465	0.071 (0.005, 0.980) p=0.0483	-28.5% (-68.1%, 11.1%) p=0.1590	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL								
yes	100	2 (2.0%)	15	2 (13.3%)	0.150 (0.023, 0.986) p=0.0483	0.133 (0.017, 1.024) p=0.0527	-11.3% (-28.8%, 6.1%) p=0.2023	0.3522
no	44	2 (4.5%)	9	0 (0.0%)	1.111* (0.058, 21.400) p=0.9443	1.118* (0.050, 25.229) p=0.9442	4.5% (-61.1%, 70.2%) p=0.8920	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis								
yes	39	1 (2.6%)	7	2 (28.6%)	0.090 (0.009, 0.861) p=0.0367	0.066 (0.005, 0.864) p=0.0383	-26.0% (-26.0%, -26.0%) p=.	0.0688
no	105	3 (2.9%)	17	0 (0.0%)	1.189* (0.064, 22.056) p=0.9077	1.195* (0.059, 24.155) p=0.9075	2.9% (2.9%, 2.9%) p=.	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:56

TABLE 3.2.1.2: Binary Outcome Analysis: SF-36 PCS with 10 points deterioration from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population

Table page 5 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Cardiomyopathy								
yes	49	1 (2.0%)	9	2 (22.2%)	0.092 (0.009, 0.909) p=0.0412	0.073 (0.006, 0.914) p=0.0424	-20.2% (-47.6%, 7.3%) p=0.1496	0.1118
no	95	3 (3.2%)	15	0 (0.0%)	1.167* (0.063, 21.535) p=0.9175	1.173* (0.058, 23.835) p=0.9173	3.2% (-47.6%, 53.9%) p=0.9029	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR:

Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:56

TABLE 3.2.1.3: Change from baseline (ANCOVA) in SF-36 PCS - ITT (as randomized) Population

Table page 1 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Overall					
Baseline value					
n	144	24			
Mean (SD)	39.7 (9.3)	39.7 (9.6)			
Actual value at week 35					
n	140	21			
Mean (SD)	40.8 (10.0)	39.8 (9.9)			
Change from baseline at week 35					
n	140	21			
Mean (SD)	0.89 (6.06)	-0.22 (8.70)			
LS mean change (SE):	-0.27 (0.65)	-1.04 (1.37)	0.77 (-2.07 ; 3.62)	0.10 (-0.36, 0.57)	-
p-value			0.5927		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:58

TABLE 3.2.1.3: Change from baseline (ANCOVA) in SF-36 PCS - ITT (as randomized) Population

Table page 2 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Age group					
< 65 years					
Baseline value					
n	100	16			
Mean (SD)	40.6 (9.4)	41.7 (10.5)			
Actual value at week 35					
n	97	13			
Mean (SD)	42.1 (9.9)	45.0 (8.2)			
Change from baseline at week 35					
n	97	13			
Mean (SD)	1.11 (6.08)	2.43 (8.31)			
LS mean change (SE):	1.11 (0.65)	2.43 (1.77)	-1.31 (-5.03 ; 2.40)	-0.20 (-0.79, 0.38)	0.0462
p-value			0.4858		
>= 65 years					
Baseline value					
n	44	8			
Mean (SD)	37.5 (8.7)	35.8 (6.4)			
Actual value at week 35					
n	43	8			
Mean (SD)	38.1 (9.9)	31.3 (5.5)			
Change from baseline at week 35					
n	43	8			
Mean (SD)	0.38 (6.06)	-4.52 (7.99)			
LS mean change (SE):	0.38 (0.97)	-4.52 (2.25)	4.90 (0.05 ; 9.74)	0.76 (-0.03, 1.55)	-
p-value			0.0476		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:58

TABLE 3.2.1.3: Change from baseline (ANCOVA) in SF-36 PCS - ITT (as randomized) Population

Table page 3 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Sex group					
Male					
Baseline value					
n	100	16			
Mean (SD)	39.7 (9.0)	36.3 (6.9)			
Actual value at week 35					
n	98	14			
Mean (SD)	40.7 (9.3)	36.0 (7.7)			
Change from baseline at week 35					
n	98	14			
Mean (SD)	0.75 (6.06)	-0.50 (9.98)			
LS mean change (SE):	0.75 (0.66)	-0.50 (1.73)	1.25 (-2.41 ; 4.92)	0.19 (-0.38, 0.76)	0.9024
p-value			0.5002		
Female					
Baseline value					
n	44	8			
Mean (SD)	39.6 (9.9)	46.6 (11.0)			
Actual value at week 35					
n	42	7			
Mean (SD)	41.3 (11.7)	47.3 (9.9)			
Change from baseline at week 35					
n	42	7			
Mean (SD)	1.20 (6.13)	0.35 (6.00)			
LS mean change (SE):	1.20 (1.00)	0.35 (2.45)	0.86 (-4.38 ; 6.09)	0.13 (-0.69, 0.95)	-
p-value			0.7471		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:58

TABLE 3.2.1.3: Change from baseline (ANCOVA) in SF-36 PCS - ITT (as randomized) Population

Table page 4 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Race group					
white					
Baseline value					
n	112	19			
Mean (SD)	39.4 (8.8)	39.2 (9.7)			
Actual value at week 35					
n	108	16			
Mean (SD)	41.0 (9.7)	40.3 (9.3)			
Change from baseline at week 35					
n	108	16			
Mean (SD)	1.21 (6.01)	0.86 (8.91)			
LS mean change (SE):	1.21 (0.62)	0.86 (1.62)	0.35 (-3.08 ; 3.79)	0.05 (-0.48, 0.58)	0.4506
p-value			0.8396		
other					
Baseline value					
n	30	4			
Mean (SD)	40.5 (10.6)	42.6 (11.2)			
Actual value at week 35					
n	30	4			
Mean (SD)	40.4 (11.1)	39.2 (14.1)			
Change from baseline at week 35					
n	30	4			
Mean (SD)	-0.11 (6.39)	-3.39 (9.04)			
LS mean change (SE):	-0.11 (1.18)	-3.39 (3.24)	3.28 (-3.55 ; 10.10)	0.49 (-0.60, 1.59)	-
p-value			0.3443		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:58

TABLE 3.2.1.3: Change from baseline (ANCOVA) in SF-36 PCS - ITT (as randomized) Population

Table page 5 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Region group					
North-America					
Baseline value					
n	21	5			
Mean (SD)	41.0 (12.2)	36.8 (8.8)			
Actual value at week 35					
n	20	5			
Mean (SD)	41.7 (13.1)	38.6 (6.9)			
Change from baseline at week 35					
n	20	5			
Mean (SD)	0.06 (4.53)	1.82 (3.75)			
LS mean change (SE):	0.06 (1.45)	1.82 (2.89)	-1.76 (-8.15 ; 4.64)	-0.26 (-1.30, 0.78)	0.3965
p-value			0.5878		
Europe					
Baseline value					
n	54	10			
Mean (SD)	39.6 (8.9)	36.7 (9.2)			
Actual value at week 35					
n	52	8			
Mean (SD)	41.6 (9.1)	38.4 (7.6)			
Change from baseline at week 35					
n	52	8			
Mean (SD)	1.51 (5.15)	1.14 (7.56)			
LS mean change (SE):	1.51 (0.90)	1.14 (2.29)	0.36 (-4.49 ; 5.22)	0.06 (-0.70, 0.82)	-
p-value			0.8826		
Rest of World					
Baseline value					
n	69	9			
Mean (SD)	39.3 (8.6)	44.7 (9.4)			
Actual value at week 35					
n	68	8			
Mean (SD)	40.0 (9.7)	41.9 (13.5)			
Change from baseline at week 35					
n	68	8			
Mean (SD)	0.66 (7.05)	-2.86 (11.76)			
LS mean change (SE):	0.66 (0.78)	-2.86 (2.29)	3.51 (-1.27 ; 8.29)	0.54 (-0.21, 1.29)	-
p-value			0.1488		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:59

TABLE 3.2.1.3: Change from baseline (ANCOVA) in SF-36 PCS - ITT (as randomized) Population

Table page 6 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Weight group					
< 65 kg					
Baseline value					
n	52	4			
Mean (SD)	37.4 (9.3)	43.0 (4.7)			
Actual value at week 35					
n	51	3			
Mean (SD)	38.4 (10.8)	45.6 (9.8)			
Change from baseline at week 35					
n	51	3			
Mean (SD)	0.74 (6.22)	1.06 (6.87)			
LS mean change (SE):	0.74 (0.91)	1.06 (3.75)	-0.32 (-7.94 ; 7.29)	-0.05 (-1.24, 1.14)	0.6618
p-value			0.9334		
>= 65 kg					
Baseline value					
n	89	19			
Mean (SD)	40.9 (9.0)	39.1 (10.6)			
Actual value at week 35					
n	86	17			
Mean (SD)	42.1 (9.4)	38.6 (10.1)			
Change from baseline at week 35					
n	86	17			
Mean (SD)	0.88 (5.95)	-0.64 (9.36)			
LS mean change (SE):	0.88 (0.70)	-0.64 (1.57)	1.53 (-1.88 ; 4.93)	0.23 (-0.29, 0.76)	-
p-value			0.3766		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:59

TABLE 3.2.1.3: Change from baseline (ANCOVA) in SF-36 PCS - ITT (as randomized) Population

Table page 7 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by NIS at baseline group					
< 50					
Baseline value					
n	87	17			
Mean (SD)	42.3 (9.3)	41.6 (9.5)			
Actual value at week 35					
n	85	14			
Mean (SD)	43.9 (9.6)	42.7 (9.0)			
Change from baseline at week 35					
n	85	14			
Mean (SD)	1.35 (5.78)	0.35 (4.87)			
LS mean change (SE):	1.35 (0.70)	0.35 (1.73)	1.00 (-2.68 ; 4.68)	0.15 (-0.42, 0.73)	0.8691
p-value			0.5927		
>=50					
Baseline value					
n	57	7			
Mean (SD)	35.7 (7.7)	35.2 (9.0)			
Actual value at week 35					
n	55	7			
Mean (SD)	36.1 (8.8)	33.8 (9.2)			
Change from baseline at week 35					
n	55	7			
Mean (SD)	0.18 (6.47)	-1.35 (14.11)			
LS mean change (SE):	0.18 (0.87)	-1.35 (2.44)	1.53 (-3.60 ; 6.65)	0.23 (-0.57, 1.04)	-
p-value			0.5570		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:59

TABLE 3.2.1.3: Change from baseline (ANCOVA) in SF-36 PCS - ITT (as randomized) Population

Table page 8 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Previous treatment with Tetramer Stabilizer group					
yes					
Baseline value					
n	100	15			
Mean (SD)	40.2 (8.3)	42.0 (5.4)			
Actual value at week 35					
n	99	12			
Mean (SD)	41.6 (8.7)	40.0 (9.7)			
Change from baseline at week 35					
n	99	12			
Mean (SD)	1.41 (5.85)	-3.05 (7.12)			
LS mean change (SE):	1.41 (0.64)	-3.05 (1.83)	4.46 (0.64 ; 8.29)	0.70 (0.09, 1.31)	0.0063
p-value			0.0225		
no					
Baseline value					
n	44	9			
Mean (SD)	38.5 (11.2)	35.8 (13.7)			
Actual value at week 35					
n	41	9			
Mean (SD)	38.9 (12.5)	39.4 (10.6)			
Change from baseline at week 35					
n	41	9			
Mean (SD)	-0.38 (6.44)	3.56 (9.57)			
LS mean change (SE):	-0.38 (0.99)	3.56 (2.11)	-3.94 (-8.54 ; 0.67)	-0.61 (-1.36, 0.14)	-
p-value			0.0935		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:59

TABLE 3.2.1.3: Change from baseline (ANCOVA) in SF-36 PCS - ITT (as randomized) Population

Table page 9 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by V30M Mutation group					
yes					
Baseline value					
n	85	16			
Mean (SD)	39.6 (8.2)	41.0 (8.1)			
Actual value at week 35					
n	82	13			
Mean (SD)	41.6 (8.9)	39.2 (10.4)			
Change from baseline at week 35					
n	82	13			
Mean (SD)	1.71 (6.10)	-2.56 (9.12)			
LS mean change (SE):	1.71 (0.70)	-2.56 (1.76)	4.28 (0.54 ; 8.01)	0.67 (0.07, 1.27)	0.0083
p-value			0.0251		
no					
Baseline value					
n	59	8			
Mean (SD)	39.7 (10.7)	37.1 (12.4)			
Actual value at week 35					
n	58	8			
Mean (SD)	39.7 (11.4)	40.7 (9.6)			
Change from baseline at week 35					
n	58	8			
Mean (SD)	-0.28 (5.87)	3.59 (6.85)			
LS mean change (SE):	-0.28 (0.83)	3.59 (2.24)	-3.87 (-8.59 ; 0.85)	-0.60 (-1.37, 0.16)	-
p-value			0.1071		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:59

TABLE 3.2.1.3: Change from baseline (ANCOVA) in SF-36 PCS - ITT (as randomized) Population

Table page 10 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Disease Stage group					
Stage 1					
Baseline value					
n	115	18			
Mean (SD)	41.4 (9.1)	40.8 (10.7)			
Actual value at week 35					
n	112	15			
Mean (SD)	42.9 (9.5)	43.0 (8.4)			
Change from baseline at week 35					
n	112	15			
Mean (SD)	1.10 (6.23)	1.61 (6.49)			
LS mean change (SE):	1.10 (0.60)	1.61 (1.65)	-0.51 (-3.98 ; 2.97)	-0.08 (-0.62, 0.47)	0.1169
p-value			0.7737		
Stage 2					
Baseline value					
n	29	6			
Mean (SD)	32.8 (6.1)	36.4 (4.7)			
Actual value at week 35					
n	28	6			
Mean (SD)	32.7 (7.9)	31.6 (8.9)			
Change from baseline at week 35					
n	28	6			
Mean (SD)	0.01 (5.37)	-4.79 (12.24)			
LS mean change (SE):	0.01 (1.21)	-4.80 (2.61)	4.81 (-0.87 ; 10.49)	0.73 (-0.20, 1.67)	-
p-value			0.0966		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:59

TABLE 3.2.1.3: Change from baseline (ANCOVA) in SF-36 PCS - ITT (as randomized) Population

Table page 11 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL					
yes					
Baseline value					
n	100	15			
Mean (SD)	40.2 (8.3)	42.0 (5.4)			
Actual value at week 35					
n	99	12			
Mean (SD)	41.6 (8.7)	40.0 (9.7)			
Change from baseline at week 35					
n	99	12			
Mean (SD)	1.41 (5.85)	-3.05 (7.12)			
LS mean change (SE):	1.41 (0.64)	-3.05 (1.83)	4.46 (0.64 ; 8.29)	0.70 (0.09, 1.31)	0.0063
p-value			0.0225		
no					
Baseline value					
n	44	9			
Mean (SD)	38.5 (11.2)	35.8 (13.7)			
Actual value at week 35					
n	41	9			
Mean (SD)	38.9 (12.5)	39.4 (10.6)			
Change from baseline at week 35					
n	41	9			
Mean (SD)	-0.38 (6.44)	3.56 (9.57)			
LS mean change (SE):	-0.38 (0.99)	3.56 (2.11)	-3.94 (-8.54 ; 0.67)	-0.61 (-1.36, 0.14)	-
p-value			0.0935		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:59

TABLE 3.2.1.3: Change from baseline (ANCOVA) in SF-36 PCS - ITT (as randomized) Population

Table page 12 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis					
yes					
Baseline value					
n	39	7			
Mean (SD)	34.8 (7.7)	38.2 (5.8)			
Actual value at week 35					
n	38	7			
Mean (SD)	36.3 (9.7)	34.8 (9.0)			
Change from baseline at week 35					
n	38	7			
Mean (SD)	1.23 (5.84)	-3.40 (9.21)			
LS mean change (SE):	1.23 (1.04)	-3.40 (2.43)	4.63 (-0.60 ; 9.87)	0.71 (-0.14, 1.55)	0.1053
p-value			0.0821		
no					
Baseline value					
n	105	17			
Mean (SD)	41.5 (9.1)	40.3 (10.9)			
Actual value at week 35					
n	102	14			
Mean (SD)	42.5 (9.7)	42.2 (9.6)			
Change from baseline at week 35					
n	102	14			
Mean (SD)	0.76 (6.17)	1.37 (8.32)			
LS mean change (SE):	0.76 (0.64)	1.37 (1.72)	-0.61 (-4.24 ; 3.01)	-0.09 (-0.66, 0.47)	-
p-value			0.7381		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:59

TABLE 3.2.1.3: Change from baseline (ANCOVA) in SF-36 PCS - ITT (as randomized) Population

Table page 13 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Cardiomyopathy					
yes					
Baseline value					
n	49	9			
Mean (SD)	35.4 (8.4)	36.8 (5.8)			
Actual value at week 35					
n	48	8			
Mean (SD)	36.5 (9.8)	33.9 (8.7)			
Change from baseline at week 35					
n	48	8			
Mean (SD)	0.81 (5.76)	-3.55 (8.54)			
LS mean change (SE):	0.81 (0.93)	-3.55 (2.27)	4.35 (-0.49 ; 9.20)	0.67 (-0.11, 1.44)	0.0927
p-value			0.0780		
no					
Baseline value					
n	95	15			
Mean (SD)	41.9 (9.0)	41.5 (11.1)			
Actual value at week 35					
n	92	13			
Mean (SD)	43.1 (9.4)	43.3 (9.0)			
Change from baseline at week 35					
n	92	13			
Mean (SD)	0.93 (6.24)	1.83 (8.47)			
LS mean change (SE):	0.93 (0.67)	1.83 (1.78)	-0.90 (-4.66 ; 2.86)	-0.14 (-0.73, 0.45)	-
p-value			0.6371		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:10:59

TABLE 3.2.2.1: Binary Outcome Analysis: SF-36 MCS achieving 10 points improvement from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population

Table page 1 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI) p-value	OR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value	
Overall								
ITT (as randomized) Population	144	19 (13.2%)	24	1 (4.2%)	3.167* (0.444, 22.569) p=0.2500	5.287 (0.603, 46.381) p=0.1328	7.7% (-22.9%, 38.3%) p=0.6214	--
Age group								
< 65 years	100	11 (11.0%)	16	0 (0.0%)	3.871* (0.239, 62.677) p=0.3407	4.240* (0.238, 75.514) p=0.3255	12.9% (-36.6%, 62.4%) p=0.6097	0.8792
>= 65 years	44	8 (18.2%)	8	1 (12.5%)	1.455 (0.210, 10.097) p=0.7047	1.556 (0.167, 14.480) p=0.6979	5.4% (-23.0%, 33.8%) p=0.7089	
Sex group								
Male	100	13 (13.0%)	16	1 (6.3%)	2.080 (0.292, 14.830) p=0.4649	2.241 (0.273, 18.422) p=0.4527	6.4% (-10.7%, 23.5%) p=0.4612	0.8509
Female	44	6 (13.6%)	8	0 (0.0%)	2.600* (0.160, 42.161) p=0.5014	2.870* (0.147, 55.989) p=0.4868	15.4% (-54.8%, 85.6%) p=0.6671	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:11:04

TABLE 3.2.2.1: Binary Outcome Analysis: SF-36 MCS achieving 10 points improvement from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population

Table page 2 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Race group								
white	112	13 (11.6%)	19	1 (5.3%)	2.205 (0.306, 15.893) p=0.4325	2.364 (0.291, 19.206) p=0.4210	6.3% (6.3%, 6.3%) p=.	0.7627
other	30	6 (20.0%)	4	0 (0.0%)	2.097* (0.139, 31.732) p=0.5933	2.388* (0.113, 50.269) p=0.5756	20.0% (20.0%, 20.0%) p=.	
Region group								
North-America	21	2 (9.5%)	5	0 (0.0%)	1.364* (0.075, 24.760) p=0.8339	1.410* (0.059, 33.926) p=0.8324	11.5% (-77.4%, 100.4%) p=0.8000	0.9587
Europe	54	6 (11.1%)	10	0 (0.0%)	2.600* (0.158, 42.870) p=0.5040	2.814* (0.147, 53.923) p=0.4923	13.0% (-49.7%, 75.7%) p=0.6846	
Rest of World	69	11 (15.9%)	9	1 (11.1%)	1.435 (0.209, 9.842) p=0.7133	1.517 (0.172, 13.375) p=0.7073	4.6% (-20.7%, 29.9%) p=0.7212	
Weight group								
< 65 kg	52	9 (17.3%)	4	0 (0.0%)	1.792* (0.121, 26.457) p=0.6709	1.966* (0.097, 39.671) p=0.6594	17.3% (17.3%, 17.3%) p=.	0.8313
>= 65 kg	89	9 (10.1%)	19	1 (5.3%)	1.921 (0.259, 14.278) p=0.5234	2.025 (0.241, 17.011) p=0.5158	4.8% (4.8%, 4.8%) p=.	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:11:04

TABLE 3.2.2.1: Binary Outcome Analysis: SF-36 MCS achieving 10 points improvement from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population

Table page 3 of 5.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
NIS at baseline group									
< 50	87	8 (9.2%)	17	0 (0.0%)	3.477* (0.210, 57.569) p=0.3842	3.742* (0.206, 67.924) p=0.3722	9.2% (9.2%, 9.2%) p=.	0.9393	
>=50	57	11 (19.3%)	7	1 (14.3%)	1.351 (0.204, 8.948) p=0.7552	1.435 (0.156, 13.169) p=0.7496	5.0% (5.0%, 5.0%) p=.		
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	13 (13.0%)	15	1 (6.7%)	1.950 (0.275, 13.847) p=0.5043	2.092 (0.253, 17.269) p=0.4931	6.0% (-11.7%, 23.8%) p=0.5052	0.7833	
no	44	6 (13.6%)	9	0 (0.0%)	2.889* (0.177, 47.205) p=0.4567	3.208* (0.166, 62.076) p=0.4407	15.4% (-50.9%, 81.7%) p=0.6488		
V30M Mutation group									
yes	85	11 (12.9%)	16	1 (6.3%)	2.071 (0.287, 14.940) p=0.4704	2.230 (0.267, 18.595) p=0.4587	6.7% (-7.2%, 20.5%) p=0.3434	0.8635	
no	59	8 (13.6%)	8	0 (0.0%)	2.550* (0.161, 40.483) p=0.5069	2.806* (0.148, 53.235) p=0.4921	13.6% (-52.4%, 79.5%) p=0.6868		

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:11:04

TABLE 3.2.2.1: Binary Outcome Analysis: SF-36 MCS achieving 10 points improvement from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population

Table page 4 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Disease Stage group								
Stage 1	115	13 (11.3%)	18	0 (0.0%)	4.422* (0.274, 71.333) p=0.2947	4.873* (0.277, 85.585) p=0.2787	11.3% (11.3%, 11.3%) p=.	0.8144
Stage 2	29	6 (20.7%)	6	1 (16.7%)	1.241 (0.181, 8.517) p=0.8258	1.304 (0.127, 13.372) p=0.8230	4.0% (4.0%, 4.0%) p=.	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL								
yes	100	13 (13.0%)	15	1 (6.7%)	1.950 (0.275, 13.847) p=0.5043	2.092 (0.253, 17.269) p=0.4931	6.0% (-11.7%, 23.8%) p=0.5052	0.7833
no	44	6 (13.6%)	9	0 (0.0%)	2.889* (0.177, 47.205) p=0.4567	3.208* (0.166, 62.076) p=0.4407	15.4% (-50.9%, 81.7%) p=0.6488	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis								
yes	39	5 (12.8%)	7	1 (14.3%)	0.897 (0.123, 6.569) p=0.9151	0.882 (0.087, 8.941) p=0.9156	-1.5% (-1.5%, -1.5%) p=.	0.3654
no	105	14 (13.3%)	17	0 (0.0%)	4.925* (0.307, 78.948) p=0.2601	5.546* (0.316, 97.354) p=0.2412	13.3% (13.3%, 13.3%) p=.	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:11:04

TABLE 3.2.2.1: Binary Outcome Analysis: SF-36 MCS achieving 10 points improvement from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population

Table page 5 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Cardiomyopathy								
yes	49	6 (12.2%)	9	1 (11.1%)	1.102 (0.150, 8.095) p=0.9239	1.116 (0.118, 10.564) p=0.9236	1.1% (-24.6%, 26.7%) p=0.9342	0.4113
no	95	13 (13.7%)	15	0 (0.0%)	4.500* (0.281, 72.002) p=0.2877	5.073* (0.286, 89.858) p=0.2682	15.4% (-35.7%, 66.6%) p=0.5541	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR:

Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:11:04

TABLE 3.2.2.2: Binary Outcome Analysis: SF-36 MCS with 10 points deterioration from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population

Table page 1 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Overall								
ITT (as randomized) Population	144	12 (8.3%)	24	0 (0.0%)	4.310* (0.264, 70.504) p=0.3055	4.623* (0.265, 80.668) p=0.2940	6.6% (-31.2%, 44.3%) p=0.7328	--
Age group								
< 65 years	100	9 (9.0%)	16	0 (0.0%)	3.198* (0.195, 52.433) p=0.4153	3.426* (0.190, 61.756) p=0.4039	11.0% (-38.5%, 60.4%) p=0.6632	0.6535
>= 65 years	44	3 (6.8%)	8	0 (0.0%)	1.400* (0.079, 24.827) p=0.8186	1.434* (0.068, 30.386) p=0.8171	8.9% (-61.0%, 78.8%) p=0.8029	
Sex group								
Male	100	8 (8.0%)	16	0 (0.0%)	2.861* (0.173, 47.314) p=0.4627	3.032* (0.167, 55.104) p=0.4534	10.0% (-39.4%, 59.5%) p=0.6907	0.9264
Female	44	4 (9.1%)	8	0 (0.0%)	1.800* (0.106, 30.585) p=0.6842	1.889* (0.093, 38.469) p=0.6792	11.1% (-59.0%, 81.1%) p=0.7566	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:11:08

TABLE 3.2.2.2: Binary Outcome Analysis: SF-36 MCS with 10 points deterioration from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population

Table page 2 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Race group								
white	112	8 (7.1%)	19	0 (0.0%)	3.009* (0.181, 50.090) p=0.4427	3.172* (0.176, 57.242) p=0.4341	9.2% (-36.1%, 54.6%) p=0.6905	0.9935
other	30	4 (13.3%)	4	0 (0.0%)	1.452* (0.091, 23.047) p=0.7916	1.528* (0.070, 33.518) p=0.7878	15.1% (-83.8%, 114.0%) p=0.7646	
Region group								
North-America	21	0 (0.0%)	5	0 (0.0%)	0.273* (0.006, 12.370) p=0.5044	0.256* (0.005, 14.396) p=0.5073	0.0% (-97.5%, 97.5%) p=1.0000	0.5677
Europe	54	4 (7.4%)	10	0 (0.0%)	1.800* (0.104, 31.091) p=0.6860	1.871* (0.094, 37.451) p=0.6819	9.5% (-53.1%, 72.1%) p=0.7668	
Rest of World	69	8 (11.6%)	9	0 (0.0%)	2.429* (0.152, 38.917) p=0.5307	2.626* (0.140, 49.320) p=0.5189	13.5% (-52.4%, 79.4%) p=0.6889	
Weight group								
< 65 kg	52	6 (11.5%)	4	0 (0.0%)	1.226* (0.080, 18.737) p=0.8834	1.258* (0.060, 26.164) p=0.8822	13.4% (-85.1%, 111.9%) p=0.7896	0.8769
>= 65 kg	89	6 (6.7%)	19	0 (0.0%)	2.889* (0.170, 49.216) p=0.4634	3.036* (0.164, 56.199) p=0.4558	8.8% (-36.6%, 54.3%) p=0.7032	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:11:09

TABLE 3.2.2.2: Binary Outcome Analysis: SF-36 MCS with 10 points deterioration from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population

Table page 3 of 5.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
NIS at baseline group									
< 50	87	7 (8.0%)	17	0 (0.0%)	3.068* (0.183, 51.344) p=0.4355	3.261* (0.178, 59.800) p=0.4258	10.1% (-38.0%, 58.1%) p=0.6810	0.8108	
>=50	57	5 (8.8%)	7	0 (0.0%)	1.517* (0.092, 24.928) p=0.7704	1.571* (0.079, 31.388) p=0.7674	10.8% (-63.8%, 85.4%) p=0.7772		
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	10 (10.0%)	15	0 (0.0%)	3.327* (0.205, 54.032) p=0.3980	3.597* (0.200, 64.570) p=0.3850	11.9% (-39.1%, 63.0%) p=0.6467	0.4508	
no	44	2 (4.5%)	9	0 (0.0%)	1.111* (0.058, 21.400) p=0.9443	1.118* (0.050, 25.229) p=0.9442	6.7% (-59.2%, 72.7%) p=0.8413		
V30M Mutation group									
yes	85	7 (8.2%)	16	0 (0.0%)	2.965* (0.178, 49.499) p=0.4492	3.153* (0.171, 57.964) p=0.4395	8.2% (8.2%, 8.2%) p=.	0.8260	
no	59	5 (8.5%)	8	0 (0.0%)	1.650* (0.099, 27.379) p=0.7268	1.716* (0.087, 33.909) p=0.7229	8.5% (8.5%, 8.5%) p=.		

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:11:09

TABLE 3.2.2.2: Binary Outcome Analysis: SF-36 MCS with 10 points deterioration from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population

Table page 4 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Disease Stage group								
Stage 1	115	9 (7.8%)	18	0 (0.0%)	3.112* (0.189, 51.286) p=0.4272	3.300* (0.184, 59.170) p=0.4175	9.9% (-36.7%, 56.5%) p=0.6780	0.9462
Stage 2	29	3 (10.3%)	6	0 (0.0%)	1.633* (0.095, 28.143) p=0.7355	1.717* (0.079, 37.541) p=0.7313	12.3% (-68.8%, 93.3%) p=0.7667	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL								
yes	100	10 (10.0%)	15	0 (0.0%)	3.327* (0.205, 54.032) p=0.3980	3.597* (0.200, 64.570) p=0.3850	11.9% (-39.1%, 63.0%) p=0.6467	0.4508
no	44	2 (4.5%)	9	0 (0.0%)	1.111* (0.058, 21.400) p=0.9443	1.118* (0.050, 25.229) p=0.9442	6.7% (-59.2%, 72.7%) p=0.8413	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis								
yes	39	4 (10.3%)	7	0 (0.0%)	1.800* (0.107, 30.241) p=0.6830	1.901* (0.092, 39.199) p=0.6773	12.2% (-62.7%, 87.1%) p=0.7498	0.9959
no	105	8 (7.6%)	17	0 (0.0%)	2.887* (0.174, 47.856) p=0.4593	3.051* (0.168, 55.299) p=0.4504	9.7% (-38.3%, 57.6%) p=0.6926	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:11:09

TABLE 3.2.2.2: Binary Outcome Analysis: SF-36 MCS with 10 points deterioration from baseline to week 35 - ITT (as randomized) Population

Table page 5 of 5.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Cardiomyopathy								
yes	49	5 (10.2%)	9	0 (0.0%)	2.200* (0.132, 36.700) p=0.5829	2.348* (0.119, 46.168) p=0.5743	12.1% (-53.9%, 78.2%) p=0.7188	0.8817
no	95	7 (7.4%)	15	0 (0.0%)	2.500* (0.150, 41.665) p=0.5232	2.627* (0.143, 48.377) p=0.5159	9.4% (-41.6%, 60.5%) p=0.7171	

Notes:

Subjects with a missing value at an analysis visit are considered as non-responders. Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

[1] RR, 95% CI, and p-value based on log-binomial regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[2] OR, 95% CI, and p-value based on logistic regression with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

[3] RD, 95% CI, and p-value based on analysis of covariance with treatment and disease stage as factor and baseline value as covariate.

* Model fitting only the effect of treatment because the model could not converge, or continuity correction was applied.

[4] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on log-binomial regression model.

All subgroup analyses based on corresponding regression models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

Continuity correction applied for RR/OR in case of zero/100% events in one treatment arm. No correction applied for RD.

N: number of patients; n: number of patients with at least one event; (%): proportion of patients with event in %; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR:

Relative Risk; NC: not calculated - patients with under 10 events in both arms.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:11:09

TABLE 3.2.2.3: Change from baseline (ANCOVA) in SF-36 MCS - ITT (as randomized) Population

Table page 1 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Overall					
Baseline value					
n	144	24			
Mean (SD)	47.1 (10.0)	46.1 (14.0)			
Actual value at week 35					
n	140	21			
Mean (SD)	48.5 (10.4)	48.2 (13.0)			
Change from baseline at week 35					
n	140	21			
Mean (SD)	1.12 (9.44)	0.65 (6.22)			
LS mean change (SE):	1.15 (0.87)	0.73 (1.88)	0.42 (-3.50 ; 4.33)	0.04 (-0.42, 0.50)	-
p-value			0.8346		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:11:11

TABLE 3.2.2.3: Change from baseline (ANCOVA) in SF-36 MCS - ITT (as randomized) Population

Table page 2 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Age group					
< 65 years					
Baseline value					
n	100	16			
Mean (SD)	46.8 (9.5)	44.8 (14.5)			
Actual value at week 35					
n	97	13			
Mean (SD)	47.4 (9.7)	46.8 (12.8)			
Change from baseline at week 35					
n	97	13			
Mean (SD)	0.44 (8.01)	-0.12 (5.99)			
LS mean change (SE):	0.44 (0.92)	-0.12 (2.52)	0.56 (-4.75 ; 5.87)	0.06 (-0.52, 0.65)	0.9686
p-value			0.8350		
>= 65 years					
Baseline value					
n	44	8			
Mean (SD)	47.9 (11.3)	48.6 (13.6)			
Actual value at week 35					
n	43	8			
Mean (SD)	50.9 (11.4)	50.5 (13.9)			
Change from baseline at week 35					
n	43	8			
Mean (SD)	2.65 (12.03)	1.91 (6.80)			
LS mean change (SE):	2.65 (1.39)	1.91 (3.22)	0.73 (-6.18 ; 7.65)	0.08 (-0.69, 0.85)	-
p-value			0.8342		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:11:11

TABLE 3.2.2.3: Change from baseline (ANCOVA) in SF-36 MCS - ITT (as randomized) Population

Table page 3 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Sex group					
Male					
Baseline value					
n	100	16			
Mean (SD)	47.8 (9.6)	47.0 (12.0)			
Actual value at week 35					
n	98	14			
Mean (SD)	48.8 (10.1)	47.1 (13.4)			
Change from baseline at week 35					
n	98	14			
Mean (SD)	0.79 (9.81)	0.50 (6.67)			
LS mean change (SE):	0.79 (0.92)	0.50 (2.44)	0.29 (-4.87 ; 5.45)	0.03 (-0.53, 0.60)	0.8912
p-value			0.9112		
Female					
Baseline value					
n	44	8			
Mean (SD)	45.6 (10.8)	44.3 (18.2)			
Actual value at week 35					
n	42	7			
Mean (SD)	47.7 (11.0)	50.3 (13.0)			
Change from baseline at week 35					
n	42	7			
Mean (SD)	1.88 (8.56)	0.96 (5.70)			
LS mean change (SE):	1.88 (1.41)	0.96 (3.46)	0.92 (-6.46 ; 8.29)	0.10 (-0.72, 0.92)	-
p-value			0.8065		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:11:11

TABLE 3.2.2.3: Change from baseline (ANCOVA) in SF-36 MCS - ITT (as randomized) Population

Table page 4 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Race group					
white					
Baseline value					
n	112	19			
Mean (SD)	48.2 (9.6)	47.9 (14.4)			
Actual value at week 35					
n	108	16			
Mean (SD)	49.6 (9.9)	51.4 (12.2)			
Change from baseline at week 35					
n	108	16			
Mean (SD)	1.04 (8.05)	1.27 (6.50)			
LS mean change (SE):	1.04 (0.89)	1.27 (2.31)	-0.23 (-5.12 ; 4.65)	-0.03 (-0.56, 0.51)	0.7034
p-value			0.9244		
other					
Baseline value					
n	30	4			
Mean (SD)	43.7 (10.7)	41.3 (11.5)			
Actual value at week 35					
n	30	4			
Mean (SD)	45.0 (11.2)	40.8 (10.2)			
Change from baseline at week 35					
n	30	4			
Mean (SD)	1.31 (13.70)	-0.55 (5.87)			
LS mean change (SE):	1.31 (1.68)	-0.55 (4.61)	1.86 (-7.84 ; 11.56)	0.20 (-0.89, 1.28)	-
p-value			0.7051		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:11:11

TABLE 3.2.2.3: Change from baseline (ANCOVA) in SF-36 MCS - ITT (as randomized) Population

Table page 5 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Region group					
North-America					
Baseline value					
n	21	5			
Mean (SD)	48.4 (10.9)	52.2 (12.7)			
Actual value at week 35					
n	20	5			
Mean (SD)	49.2 (11.0)	49.9 (14.9)			
Change from baseline at week 35					
n	20	5			
Mean (SD)	0.81 (5.65)	-2.30 (4.33)			
LS mean change (SE):	0.81 (2.06)	-2.30 (4.11)	3.11 (-5.97 ; 12.19)	0.33 (-0.71, 1.37)	0.7934
p-value			0.4995		
Europe					
Baseline value					
n	54	10			
Mean (SD)	47.6 (9.9)	49.7 (9.3)			
Actual value at week 35					
n	52	8			
Mean (SD)	49.3 (10.4)	51.2 (13.8)			
Change from baseline at week 35					
n	52	8			
Mean (SD)	0.93 (8.05)	1.39 (5.03)			
LS mean change (SE):	0.93 (1.27)	1.39 (3.25)	-0.46 (-7.36 ; 6.43)	-0.05 (-0.81, 0.71)	-
p-value			0.8952		
Rest of World					
Baseline value					
n	69	9			
Mean (SD)	46.3 (10.0)	38.7 (16.9)			
Actual value at week 35					
n	68	8			
Mean (SD)	47.6 (10.2)	44.1 (11.7)			
Change from baseline at week 35					
n	68	8			
Mean (SD)	1.35 (11.24)	1.76 (8.15)			
LS mean change (SE):	1.35 (1.11)	1.76 (3.25)	-0.41 (-7.20 ; 6.38)	-0.04 (-0.79, 0.70)	-
p-value			0.9052		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:11:11

TABLE 3.2.2.3: Change from baseline (ANCOVA) in SF-36 MCS - ITT (as randomized) Population

Table page 6 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Weight group					
< 65 kg					
Baseline value					
n	52	4			
Mean (SD)	46.3 (11.7)	45.7 (8.3)			
Actual value at week 35					
n	51	3			
Mean (SD)	48.7 (10.9)	43.6 (16.2)			
Change from baseline at week 35					
n	51	3			
Mean (SD)	1.92 (11.47)	-1.51 (7.33)			
LS mean change (SE):	1.92 (1.27)	-1.51 (5.22)	3.43 (-7.18 ; 14.04)	0.37 (-0.82, 1.57)	0.4770
p-value			0.5241		
>= 65 kg					
Baseline value					
n	89	19			
Mean (SD)	47.4 (8.9)	45.8 (15.4)			
Actual value at week 35					
n	86	17			
Mean (SD)	48.0 (10.1)	48.9 (13.2)			
Change from baseline at week 35					
n	86	17			
Mean (SD)	0.49 (7.82)	1.25 (6.29)			
LS mean change (SE):	0.49 (0.97)	1.25 (2.19)	-0.76 (-5.51 ; 3.98)	-0.08 (-0.61, 0.44)	-
p-value			0.7506		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:11:12

TABLE 3.2.2.3: Change from baseline (ANCOVA) in SF-36 MCS - ITT (as randomized) Population

Table page 7 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by NIS at baseline group					
< 50					
Baseline value					
n	87	17			
Mean (SD)	47.0 (9.9)	45.7 (14.6)			
Actual value at week 35					
n	85	14			
Mean (SD)	47.9 (10.2)	46.7 (13.6)			
Change from baseline at week 35					
n	85	14			
Mean (SD)	0.66 (7.64)	-0.99 (4.77)			
LS mean change (SE):	0.66 (0.99)	-0.99 (2.43)	1.65 (-3.54 ; 6.83)	0.18 (-0.39, 0.75)	0.4044
p-value			0.5311		
>=50					
Baseline value					
n	57	7			
Mean (SD)	47.2 (10.4)	47.1 (13.6)			
Actual value at week 35					
n	55	7			
Mean (SD)	49.4 (10.6)	51.0 (12.4)			
Change from baseline at week 35					
n	55	7			
Mean (SD)	1.82 (11.73)	3.94 (7.80)			
LS mean change (SE):	1.82 (1.23)	3.94 (3.44)	-2.11 (-9.33 ; 5.10)	-0.23 (-1.03, 0.57)	-
p-value			0.5637		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:11:12

TABLE 3.2.2.3: Change from baseline (ANCOVA) in SF-36 MCS - ITT (as randomized) Population

Table page 8 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Previous treatment with Tetramer Stabilizer group					
yes					
Baseline value					
n	100	15			
Mean (SD)	48.4 (9.5)	44.5 (13.6)			
Actual value at week 35					
n	99	12			
Mean (SD)	49.0 (10.7)	45.7 (11.4)			
Change from baseline at week 35					
n	99	12			
Mean (SD)	0.73 (9.27)	-0.93 (6.58)			
LS mean change (SE):	0.73 (0.92)	-0.93 (2.63)	1.66 (-3.85 ; 7.16)	0.18 (-0.43, 0.79)	0.5887
p-value			0.5530		
no					
Baseline value					
n	44	9			
Mean (SD)	44.2 (10.6)	48.7 (15.2)			
Actual value at week 35					
n	41	9			
Mean (SD)	47.1 (9.5)	51.5 (15.0)			
Change from baseline at week 35					
n	41	9			
Mean (SD)	2.05 (9.88)	2.76 (5.35)			
LS mean change (SE):	2.05 (1.42)	2.76 (3.04)	-0.71 (-7.33 ; 5.92)	-0.08 (-0.82, 0.66)	-
p-value			0.8335		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:11:12

TABLE 3.2.2.3: Change from baseline (ANCOVA) in SF-36 MCS - ITT (as randomized) Population

Table page 9 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by V30M Mutation group					
yes					
Baseline value					
n	85	16			
Mean (SD)	47.7 (9.5)	43.7 (14.5)			
Actual value at week 35					
n	82	13			
Mean (SD)	49.2 (10.0)	46.3 (13.1)			
Change from baseline at week 35					
n	82	13			
Mean (SD)	1.35 (8.32)	0.74 (6.68)			
LS mean change (SE):	1.35 (1.01)	0.74 (2.54)	0.61 (-4.79 ; 6.01)	0.07 (-0.53, 0.66)	0.9401
p-value			0.8239		
no					
Baseline value					
n	59	8			
Mean (SD)	46.2 (10.7)	50.8 (12.5)			
Actual value at week 35					
n	58	8			
Mean (SD)	47.4 (10.9)	51.3 (13.2)			
Change from baseline at week 35					
n	58	8			
Mean (SD)	0.78 (10.89)	0.50 (5.84)			
LS mean change (SE):	0.78 (1.20)	0.50 (3.24)	0.28 (-6.54 ; 7.10)	0.03 (-0.72, 0.78)	-
p-value			0.9360		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:11:12

TABLE 3.2.2.3: Change from baseline (ANCOVA) in SF-36 MCS - ITT (as randomized) Population

Table page 10 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Disease Stage group					
Stage 1					
Baseline value					
n	115	18			
Mean (SD)	47.4 (9.8)	47.1 (13.8)			
Actual value at week 35					
n	112	15			
Mean (SD)	48.8 (9.8)	49.0 (12.6)			
Change from baseline at week 35					
n	112	15			
Mean (SD)	0.98 (8.41)	-0.40 (5.53)			
LS mean change (SE):	0.98 (0.86)	-0.40 (2.36)	1.38 (-3.58 ; 6.34)	0.15 (-0.39, 0.69)	0.5332
p-value			0.5831		
Stage 2					
Baseline value					
n	29	6			
Mean (SD)	45.8 (11.0)	42.9 (15.6)			
Actual value at week 35					
n	28	6			
Mean (SD)	47.1 (12.6)	46.2 (15.0)			
Change from baseline at week 35					
n	28	6			
Mean (SD)	1.66 (12.94)	3.29 (7.59)			
LS mean change (SE):	1.66 (1.73)	3.29 (3.73)	-1.63 (-9.74 ; 6.49)	-0.17 (-1.09, 0.74)	-
p-value			0.6928		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:11:12

TABLE 3.2.2.3: Change from baseline (ANCOVA) in SF-36 MCS - ITT (as randomized) Population

Table page 11 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL					
yes					
Baseline value					
n	100	15			
Mean (SD)	48.4 (9.5)	44.5 (13.6)			
Actual value at week 35					
n	99	12			
Mean (SD)	49.0 (10.7)	45.7 (11.4)			
Change from baseline at week 35					
n	99	12			
Mean (SD)	0.73 (9.27)	-0.93 (6.58)			
LS mean change (SE):	0.73 (0.92)	-0.93 (2.63)	1.66 (-3.85 ; 7.16)	0.18 (-0.43, 0.79)	0.5887
p-value			0.5530		
no					
Baseline value					
n	44	9			
Mean (SD)	44.2 (10.6)	48.7 (15.2)			
Actual value at week 35					
n	41	9			
Mean (SD)	47.1 (9.5)	51.5 (15.0)			
Change from baseline at week 35					
n	41	9			
Mean (SD)	2.05 (9.88)	2.76 (5.35)			
LS mean change (SE):	2.05 (1.42)	2.76 (3.04)	-0.71 (-7.33 ; 5.92)	-0.08 (-0.82, 0.66)	-
p-value			0.8335		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:11:12

TABLE 3.2.2.3: Change from baseline (ANCOVA) in SF-36 MCS - ITT (as randomized) Population

Table page 12 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis					
yes					
Baseline value					
n	39	7			
Mean (SD)	45.5 (11.7)	47.0 (14.2)			
Actual value at week 35					
n	38	7			
Mean (SD)	46.2 (12.6)	48.0 (12.2)			
Change from baseline at week 35					
n	38	7			
Mean (SD)	-0.04 (10.68)	0.94 (8.01)			
LS mean change (SE):	-0.04 (1.48)	0.94 (3.45)	-0.98 (-8.39 ; 6.44)	-0.10 (-0.93, 0.72)	0.6603
p-value			0.7954		
no					
Baseline value					
n	105	17			
Mean (SD)	47.7 (9.3)	45.7 (14.4)			
Actual value at week 35					
n	102	14			
Mean (SD)	49.3 (9.3)	48.3 (13.9)			
Change from baseline at week 35					
n	102	14			
Mean (SD)	1.54 (8.95)	0.51 (5.47)			
LS mean change (SE):	1.54 (0.90)	0.51 (2.44)	1.04 (-4.10 ; 6.18)	0.11 (-0.45, 0.68)	-
p-value			0.6909		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:11:12

TABLE 3.2.2.3: Change from baseline (ANCOVA) in SF-36 MCS - ITT (as randomized) Population

Table page 13 of 13.

Analysis visit / week	EPLONTERSEN	INOTERSEN	LS-Mean difference [95%-CI] p-value [1]	Hedges' g [95%-CI]	p-value for interaction [2]
Subgroup analysis by Cardiomyopathy					
yes					
Baseline value					
n	49	9			
Mean (SD)	45.6 (11.7)	48.0 (12.4)			
Actual value at week 35					
n	48	8			
Mean (SD)	45.7 (12.4)	49.1 (11.7)			
Change from baseline at week 35					
n	48	8			
Mean (SD)	-0.48 (10.81)	1.46 (7.56)			
LS mean change (SE):	-0.48 (1.31)	1.46 (3.21)	-1.94 (-8.80 ; 4.91)	-0.21 (-0.98, 0.56)	0.3964
p-value			0.5767		
no					
Baseline value					
n	95	15			
Mean (SD)	47.9 (9.0)	44.9 (15.2)			
Actual value at week 35					
n	92	13			
Mean (SD)	49.9 (8.9)	47.6 (14.2)			
Change from baseline at week 35					
n	92	13			
Mean (SD)	1.95 (8.59)	0.15 (5.53)			
LS mean change (SE):	1.95 (0.95)	0.15 (2.52)	1.79 (-3.52 ; 7.11)	0.20 (-0.39, 0.78)	-
p-value			0.5061		

[1] LS Mean, SE, CIs, and p-values for overall results based on an analysis of covariance with change from baseline as the dependent variable and treatment group and disease stage as factors and baseline measurement as covariate. All subgroup analyses based on corresponding models fitting the effect of treatment, subgroup, and subgroup-by-treatment interaction.

[2] P-value for subgroup-by-treatment interaction based on analysis of covariance.

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; n: number of patients in the analysis; SD: standard deviation; SE: standard error; LS, least square.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.02.xx Efficacy_Resp_Chg_subgr.sas] run Wednesday, October 9, 2024 at 8:11:12

TABLE 11.1.1: Binary Outcome Analysis: Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) - Safety Population

Table page 1 of 3.

EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value
n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Treatment Emergent Adverse Event (TEAE)							
144	97 (67.4%)	24	24 (100.0%)	0.686 (0.605, 0.779)	0.042 (0.002, 0.704)	-32.6% (-40.3%, -25.0%)	0.0003*
SOC Blood and lymphatic system disorders							
144	9 (6.3%)	24	3 (12.5%)	0.500 (0.146, 1.716)	0.467 (0.117, 1.865)	-6.3% (-20.1%, 7.6%)	0.3820
SOC Cardiac disorders							
144	10 (6.9%)	24	0 (0.0%)	3.621 (0.219, 59.846)	3.825 (0.217, 67.434)	6.9% (2.8%, 11.1%)	0.3603
SOC Gastrointestinal disorders							
144	14 (9.7%)	24	6 (25.0%)	0.389 (0.166, 0.913)	0.323 (0.110, 0.947)	-15.3% (-33.3%, 2.7%)	0.0438*
PT Nausea							
144	4 (2.8%)	24	4 (16.7%)	0.167 (0.045, 0.622)	0.143 (0.033, 0.617)	-13.9% (-29.0%, 1.3%)	0.0154*
PT Vomiting							
144	3 (2.1%)	24	3 (12.5%)	0.167 (0.036, 0.778)	0.149 (0.028, 0.787)	-10.4% (-23.9%, 3.0%)	0.0386*
SOC General disorders and administration site conditions							
144	20 (13.9%)	24	18 (75.0%)	0.185 (0.116, 0.296)	0.054 (0.019, 0.152)	-61.1% (-79.3%, -42.9%)	<0.0001*
PT Chills							
144	1 (0.7%)	24	4 (16.7%)	0.042 (0.005, 0.357)	0.035 (0.004, 0.329)	-16.0% (-30.9%, -1.0%)	0.0015*
PT Fatigue							
144	0 (0.0%)	24	6 (25.0%)	0.013 (0.001, 0.228)	0.010 (0.001, 0.182)	-25.0% (-42.3%, -7.7%)	<0.0001*
PT Injection site bruising							
144	2 (1.4%)	24	5 (20.8%)	0.067 (0.014, 0.324)	0.054 (0.010, 0.295)	-19.4% (-35.8%, -3.1%)	0.0007*

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05
 NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.11.01 Binary Safety Main SocPT.sas] run Thursday, August 15, 2024 at 12:36:19

TABLE 11.1.1: Binary Outcome Analysis: Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) - Safety Population

Table page 2 of 3.

EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value
n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
PT Injection site erythema							
144	4 (2.8%)	24	8 (33.3%)	0.083 (0.027, 0.255)	0.057 (0.015, 0.211)	-30.6% (-49.6%, -11.5%)	<0.0001*
PT Injection site pain							
144	5 (3.5%)	24	3 (12.5%)	0.278 (0.071, 1.087)	0.252 (0.056, 1.132)	-9.0% (-22.6%, 4.5%)	0.0887
PT Injection site swelling							
144	0 (0.0%)	24	3 (12.5%)	0.025 (0.001, 0.462)	0.021 (0.001, 0.426)	-12.5% (-25.7%, 0.7%)	0.0026*
PT Pyrexia							
144	2 (1.4%)	24	5 (20.8%)	0.067 (0.014, 0.324)	0.054 (0.010, 0.295)	-19.4% (-35.8%, -3.1%)	0.0007*
SOC Infections and infestations							
144	23 (16.0%)	24	7 (29.2%)	0.548 (0.265, 1.133)	0.462 (0.172, 1.238)	-13.2% (-32.3%, 5.9%)	0.1480
PT Urinary tract infection							
144	14 (9.7%)	24	3 (12.5%)	0.778 (0.241, 2.505)	0.754 (0.199, 2.849)	-2.8% (-16.9%, 11.3%)	0.7139
SOC Injury, poisoning and procedural complications							
144	3 (2.1%)	24	4 (16.7%)	0.125 (0.030, 0.524)	0.106 (0.022, 0.511)	-14.6% (-29.7%, 0.5%)	0.0085*
SOC Investigations							
144	21 (14.6%)	24	9 (37.5%)	0.389 (0.203, 0.745)	0.285 (0.110, 0.734)	-22.9% (-43.1%, -2.7%)	0.0172*
SOC Metabolism and nutrition disorders							
144	21 (14.6%)	24	6 (25.0%)	0.583 (0.263, 1.295)	0.512 (0.182, 1.440)	-10.4% (-28.7%, 7.8%)	0.2291
PT Decreased appetite							
144	0 (0.0%)	24	3 (12.5%)	0.025 (0.001, 0.462)	0.021 (0.001, 0.426)	-12.5% (-25.7%, 0.7%)	0.0026*

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05
 NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.11.01 Binary Safety Main SocPT.sas] run Thursday, August 15, 2024 at 12:36:19

TABLE 11.1.1: Binary Outcome Analysis: Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) - Safety Population

Table page 3 of 3.

EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value
n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
PT Vitamin A deficiency							
144	15 (10.4%)	24	3 (12.5%)	0.833 (0.261, 2.663)	0.814 (0.217, 3.055)	-2.1% (-16.2%, 12.1%)	0.7251
SOC Musculoskeletal and connective tissue disorders							
144	12 (8.3%)	24	14 (58.3%)	0.143 (0.075, 0.271)	0.065 (0.024, 0.177)	-50.0% (-70.2%, -29.8%)	<0.0001*
PT Arthralgia							
144	2 (1.4%)	24	5 (20.8%)	0.067 (0.014, 0.324)	0.054 (0.010, 0.295)	-19.4% (-35.8%, -3.1%)	0.0007*
PT Myalgia							
144	2 (1.4%)	24	5 (20.8%)	0.067 (0.014, 0.324)	0.054 (0.010, 0.295)	-19.4% (-35.8%, -3.1%)	0.0007*
PT Pain in extremity							
144	1 (0.7%)	24	3 (12.5%)	0.056 (0.006, 0.512)	0.049 (0.005, 0.493)	-11.8% (-25.1%, 1.5%)	0.0094*
SOC Nervous system disorders							
144	11 (7.6%)	24	4 (16.7%)	0.458 (0.159, 1.322)	0.414 (0.120, 1.425)	-9.0% (-24.6%, 6.5%)	0.2352
PT Headache							
144	4 (2.8%)	24	3 (12.5%)	0.222 (0.053, 0.932)	0.200 (0.042, 0.957)	-9.7% (-23.2%, 3.8%)	0.0612
SOC Renal and urinary disorders							
144	13 (9.0%)	24	4 (16.7%)	0.542 (0.193, 1.523)	0.496 (0.147, 1.673)	-7.6% (-23.3%, 8.0%)	0.2713

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05
 NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.11.01 Binary Safety Main SocPT.sas] run Thursday, August 15, 2024 at 12:36:20

TABLE 11.1.2: Binary Outcome Analysis: Serious Treatment Emergent Adverse Event (SAE) - Safety Population

Table page 1 of 1.

EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value
n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Serious Treatment Emergent Adverse Event (SAE)							
144	3 (2.1%)	24	1 (4.2%)	0.500 (0.054, 4.611)	0.489 (0.049, 4.909)	-2.1% (-10.4%, 6.2%)	0.4635

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05
 NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.11.01 Binary Safety Main SocPT.sas] run Thursday, August 15, 2024 at 12:36:22

TABLE 11.1.3: Binary Outcome Analysis: Severe Treatment Emergent Adverse Event - Safety Population

Table page 1 of 1.

EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value
Events (%)		Events (%)		RR	OR	RD	
(95% CI)	n	(95% CI)	n	(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)	
Severe Treatment Emergent Adverse Event							
144	3 (2.1%)	24	2 (8.3%)	0.250 (0.044, 1.419)	0.234 (0.037, 1.481)	-6.3% (-17.6%, 5.1%)	0.1494
SOC Musculoskeletal and connective tissue disorders							
144	0 (0.0%)	24	2 (8.3%)	0.034 (0.002, 0.697)	0.031 (0.001, 0.670)	-8.3% (-19.4%, 2.7%)	0.0197*

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05
 NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.11.01 Binary Safety Main SocPT.sas] run Thursday, August 15, 2024 at 12:36:24

TABLE 11.1.4: Binary Outcome Analysis: Non-Severe Treatment Emergent Adverse Event - Safety Population

Table page 1 of 4.

EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value
n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
Non-Severe Treatment Emergent Adverse Event							
144	97 (67.4%)	24	24 (100.0%)	0.686 (0.605, 0.779)	0.042 (0.002, 0.704)	-32.6% (-40.3%, -25.0%)	0.0003*
SOC Blood and lymphatic system disorders							
144	9 (6.3%)	24	3 (12.5%)	0.500 (0.146, 1.716)	0.467 (0.117, 1.865)	-6.3% (-20.1%, 7.6%)	0.3820
PT Thrombocytopenia							
144	1 (0.7%)	24	2 (8.3%)	0.083 (0.008, 0.884)	0.077 (0.007, 0.884)	-7.6% (-18.8%, 3.5%)	0.0538
SOC Cardiac disorders							
144	9 (6.3%)	24	0 (0.0%)	3.276 (0.197, 54.519)	3.435 (0.194, 60.966)	6.3% (2.3%, 10.2%)	0.3611
SOC Endocrine disorders							
144	0 (0.0%)	24	2 (8.3%)	0.034 (0.002, 0.697)	0.031 (0.001, 0.670)	-8.3% (-19.4%, 2.7%)	0.0197*
SOC Gastrointestinal disorders							
144	14 (9.7%)	24	6 (25.0%)	0.389 (0.166, 0.913)	0.323 (0.110, 0.947)	-15.3% (-33.3%, 2.7%)	0.0438*
PT Nausea							
144	4 (2.8%)	24	4 (16.7%)	0.167 (0.045, 0.622)	0.143 (0.033, 0.617)	-13.9% (-29.0%, 1.3%)	0.0154*
PT Vomiting							
144	3 (2.1%)	24	3 (12.5%)	0.167 (0.036, 0.778)	0.149 (0.028, 0.787)	-10.4% (-23.9%, 3.0%)	0.0386*
SOC General disorders and administration site conditions							
144	20 (13.9%)	24	18 (75.0%)	0.185 (0.116, 0.296)	0.054 (0.019, 0.152)	-61.1% (-79.3%, -42.9%)	<0.0001*
PT Chills							
144	1 (0.7%)	24	4 (16.7%)	0.042 (0.005, 0.357)	0.035 (0.004, 0.329)	-16.0% (-30.9%, -1.0%)	0.0015*

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05
 NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.11.01 Binary Safety Main SocPT.sas] run Thursday, August 15, 2024 at 12:36:27

TABLE 11.1.4: Binary Outcome Analysis: Non-Severe Treatment Emergent Adverse Event - Safety Population

Table page 2 of 4.

EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p- value
n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
PT Fatigue							
144	0 (0.0%)	24	6 (25.0%)	0.013 (0.001, 0.228)	0.010 (0.001, 0.182)	-25.0% (-42.3%, -7.7%)	<0.0001*
PT Injection site bruising							
144	2 (1.4%)	24	5 (20.8%)	0.067 (0.014, 0.324)	0.054 (0.010, 0.295)	-19.4% (-35.8%, -3.1%)	0.0007*
PT Injection site erythema							
144	4 (2.8%)	24	8 (33.3%)	0.083 (0.027, 0.255)	0.057 (0.015, 0.211)	-30.6% (-49.6%, -11.5%)	<0.0001*
PT Injection site pain							
144	5 (3.5%)	24	3 (12.5%)	0.278 (0.071, 1.087)	0.252 (0.056, 1.132)	-9.0% (-22.6%, 4.5%)	0.0887
PT Injection site swelling							
144	0 (0.0%)	24	3 (12.5%)	0.025 (0.001, 0.462)	0.021 (0.001, 0.426)	-12.5% (-25.7%, 0.7%)	0.0026*
PT Pyrexia							
144	2 (1.4%)	24	5 (20.8%)	0.067 (0.014, 0.324)	0.054 (0.010, 0.295)	-19.4% (-35.8%, -3.1%)	0.0007*
SOC Infections and infestations							
144	23 (16.0%)	24	7 (29.2%)	0.548 (0.265, 1.133)	0.462 (0.172, 1.238)	-13.2% (-32.3%, 5.9%)	0.1480
PT Urinary tract infection							
144	14 (9.7%)	24	3 (12.5%)	0.778 (0.241, 2.505)	0.754 (0.199, 2.849)	-2.8% (-16.9%, 11.3%)	0.7139
SOC Injury, poisoning and procedural complications							
144	3 (2.1%)	24	4 (16.7%)	0.125 (0.030, 0.524)	0.106 (0.022, 0.511)	-14.6% (-29.7%, 0.5%)	0.0085*
SOC Investigations							
144	20 (13.9%)	24	8 (33.3%)	0.417 (0.208, 0.836)	0.323 (0.122, 0.852)	-19.4% (-39.1%, 0.2%)	0.0334*

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05
 NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.11.01 Binary Safety Main SocPT.sas] run Thursday, August 15, 2024 at 12:36:27

TABLE 11.1.4: Binary Outcome Analysis: Non-Severe Treatment Emergent Adverse Event - Safety Population

Table page 3 of 4.

EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p- value
n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
PT Glomerular filtration rate decreased							
144	0 (0.0%)	24	2 (8.3%)	0.034 (0.002, 0.697)	0.031 (0.001, 0.670)	-8.3% (-19.4%, 2.7%)	0.0197*
SOC Metabolism and nutrition disorders							
144	21 (14.6%)	24	6 (25.0%)	0.583 (0.263, 1.295)	0.512 (0.182, 1.440)	-10.4% (-28.7%, 7.8%)	0.2291
PT Decreased appetite							
144	0 (0.0%)	24	3 (12.5%)	0.025 (0.001, 0.462)	0.021 (0.001, 0.426)	-12.5% (-25.7%, 0.7%)	0.0026*
PT Vitamin A deficiency							
144	15 (10.4%)	24	3 (12.5%)	0.833 (0.261, 2.663)	0.814 (0.217, 3.055)	-2.1% (-16.2%, 12.1%)	0.7251
SOC Musculoskeletal and connective tissue disorders							
144	12 (8.3%)	24	14 (58.3%)	0.143 (0.075, 0.271)	0.065 (0.024, 0.177)	-50.0% (-70.2%, -29.8%)	<0.0001*
PT Arthralgia							
144	2 (1.4%)	24	4 (16.7%)	0.083 (0.016, 0.430)	0.070 (0.012, 0.410)	-15.3% (-30.3%, -0.2%)	0.0041*
PT Myalgia							
144	2 (1.4%)	24	5 (20.8%)	0.067 (0.014, 0.324)	0.054 (0.010, 0.295)	-19.4% (-35.8%, -3.1%)	0.0007*
PT Pain in extremity							
144	1 (0.7%)	24	3 (12.5%)	0.056 (0.006, 0.512)	0.049 (0.005, 0.493)	-11.8% (-25.1%, 1.5%)	0.0094*
SOC Nervous system disorders							
144	11 (7.6%)	24	4 (16.7%)	0.458 (0.159, 1.322)	0.414 (0.120, 1.425)	-9.0% (-24.6%, 6.5%)	0.2352
PT Headache							
144	4 (2.8%)	24	3 (12.5%)	0.222 (0.053, 0.932)	0.200 (0.042, 0.957)	-9.7% (-23.2%, 3.8%)	0.0612

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05
 NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.11.01 Binary Safety Main SocPT.sas] run Thursday, August 15, 2024 at 12:36:27

TABLE 11.1.4: Binary Outcome Analysis: Non-Severe Treatment Emergent Adverse Event - Safety Population

Table page 4 of 4.

EPLONTERSEN			INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value
	Events (%)		Events (%)	RR	OR	RD		
n	(95% CI)	n	(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)		
SOC Renal and urinary disorders								
144	13 (9.0%)	24	3 (12.5%)	0.722 (0.222, 2.347)	0.695 (0.182, 2.646)	-3.5% (-17.5%, 10.6%)	0.7049	
PT Albuminuria								
144	2 (1.4%)	24	2 (8.3%)	0.167 (0.025, 1.127)	0.155 (0.021, 1.157)	-6.9% (-18.2%, 4.3%)	0.0982	
SOC Skin and subcutaneous tissue disorders								
144	7 (4.9%)	24	2 (8.3%)	0.583 (0.129, 2.643)	0.562 (0.110, 2.882)	-3.5% (-15.1%, 8.1%)	0.6178	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05
 NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.11.01 Binary Safety Main SocPT.sas] run Thursday, August 15, 2024 at 12:36:27

TABLE 11.1.5: Binary Outcome Analysis: Treatment Emergent Adverse Event leading to discontinuation - Safety Population

Table page 1 of 1.

EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value
Events (%)		Events (%)		RR	OR	RD	
(95% CI)	n	(95% CI)	n	(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)	
Treatment Emergent Adverse Event leading to discontinuation							
144	1 (0.7%)	24	1 (4.2%)	0.167 (0.011, 2.576)	0.161 (0.010, 2.662)	-3.5% (-11.6%, 4.6%)	0.2660

Notes:

All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.

[*] p-value <0.05

NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.11.01 Binary Safety Main SocPT.sas] run Thursday, August 15, 2024 at 12:36:29

TABLE 11.2.1: Binary Outcome Analysis: Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) - Safety Population

Table page 1 of 3.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Overall									
Safety Population	144	97 (67.4%)	24	24 (100.0%)	0.686 (0.605, 0.779)	0.042 (0.002, 0.704)	-32.6% (-40.3%, -25.0%)	0.0003*	--
Age group									
< 65 years	100	67 (67.0%)	16	16 (100.0%)	0.689 (0.587, 0.808)	0.061 (0.004, 1.049)	-33.0% (-42.2%, -23.8%)	0.0054*	0.7387
>= 65 years	44	30 (68.2%)	8	8 (100.0%)	0.718 (0.555, 0.927)	0.124 (0.007, 2.294)	-31.8% (-45.6%, -18.1%)	0.0904	
Sex group									
Male	100	63 (63.0%)	16	16 (100.0%)	0.648 (0.546, 0.769)	0.051 (0.003, 0.880)	-37.0% (-46.5%, -27.5%)	0.0025*	0.5878
Female	44	34 (77.3%)	8	8 (100.0%)	0.812 (0.648, 1.018)	0.193 (0.010, 3.636)	-22.7% (-35.1%, -10.3%)	0.3278	
Race group									
white	112	73 (65.2%)	19	19 (100.0%)	0.667 (0.573, 0.777)	0.048 (0.003, 0.811)	-34.8% (-43.6%, -26.0%)	0.0008*	0.3833
other	30	22 (73.3%)	4	4 (100.0%)	0.806 (0.561, 1.160)	0.294 (0.014, 6.066)	-26.7% (-42.5%, -10.8%)	0.5515	
missing	2	2 (100.0%)	1	1 (100.0%)	NC	NC	NC	NC	
Region group									
North-America	21	16 (76.2%)	5	5 (100.0%)	0.818 (0.582, 1.151)	0.273 (0.013, 5.768)	-23.8% (-42.0%, -5.6%)	0.5451	0.8631
Europe	54	32 (59.3%)	10	10 (100.0%)	0.619 (0.480, 0.799)	0.069 (0.004, 1.235)	-40.7% (-53.8%, -27.6%)	0.0117*	
Rest of World	69	49 (71.0%)	9	9 (100.0%)	0.744 (0.605, 0.916)	0.127 (0.007, 2.287)	-29.0% (-39.7%, -18.3%)	0.1018	

Notes:

Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.

[*] p-value <0.05

NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.11.02 Binary Safety Main Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:01:06

TABLE 11.2.1: Binary Outcome Analysis: Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) - Safety Population

Table page 2 of 3.

	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN				P-val [2] for
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	trt*subgroup interaction
Weight group									
< 65 kg	52	33 (63.5%)	4	4 (100.0%)	0.702 (0.491, 1.004)	0.191 (0.010, 3.738)	-36.5% (-49.6%, -23.5%)	0.2880	0.5774
>= 65 kg	89	62 (69.7%)	19	19 (100.0%)	0.712 (0.611, 0.831)	0.058 (0.003, 1.000)	-30.3% (-39.9%, -20.8%)	0.0030*	
missing	3	2 (66.7%)	1	1 (100.0%)	NC	NC	NC	NC	
NIS at baseline group									
< 50	87	61 (70.1%)	17	17 (100.0%)	0.719 (0.614, 0.842)	0.066 (0.004, 1.144)	-29.9% (-39.5%, -20.3%)	0.0057*	0.7612
>=50	57	36 (63.2%)	7	7 (100.0%)	0.671 (0.514, 0.876)	0.113 (0.006, 2.081)	-36.8% (-49.4%, -24.3%)	0.0854	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	68 (68.0%)	15	15 (100.0%)	0.700 (0.596, 0.822)	0.068 (0.004, 1.172)	-32.0% (-41.1%, -22.9%)	0.0104*	0.8393
no	44	29 (65.9%)	9	9 (100.0%)	0.690 (0.535, 0.891)	0.100 (0.005, 1.838)	-34.1% (-48.1%, -20.1%)	0.0474*	
V30M Mutation group									
yes	85	59 (69.4%)	16	16 (100.0%)	0.713 (0.605, 0.839)	0.068 (0.004, 1.177)	-30.6% (-40.4%, -20.8%)	0.0100*	0.8066
no	59	38 (64.4%)	8	8 (100.0%)	0.679 (0.531, 0.870)	0.105 (0.006, 1.915)	-35.6% (-47.8%, -23.4%)	0.0495*	
Disease Stage group									
Stage 1	115	75 (65.2%)	18	18 (100.0%)	0.668 (0.574, 0.779)	0.050 (0.003, 0.858)	-34.8% (-43.5%, -26.1%)	0.0015*	0.5161
Stage 2	29	22 (75.9%)	6	6 (100.0%)	0.808 (0.604, 1.081)	0.231 (0.012, 4.602)	-24.1% (-39.7%, -8.6%)	0.3113	

Notes:
Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.
All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
[*] p-value <0.05
NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.11.02 Binary Safety Main Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:01:07

TABLE 11.2.1: Binary Outcome Analysis: Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) - Safety Population

Table page 3 of 3.

EPLONTERSEN			INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL									
yes	100	68 (68.0%)	15	15 (100.0%)	0.700 (0.596, 0.822)	0.068 (0.004, 1.172)	-32.0% (-41.1%, -22.9%)	0.0104*	0.8393
no	44	29 (65.9%)	9	9 (100.0%)	0.690 (0.535, 0.891)	0.100 (0.005, 1.838)	-34.1% (-48.1%, -20.1%)	0.0474*	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis									
yes	39	26 (66.7%)	7	7 (100.0%)	0.707 (0.532, 0.939)	0.131 (0.007, 2.467)	-33.3% (-48.1%, -18.5%)	0.1665	0.6982
no	105	71 (67.6%)	17	17 (100.0%)	0.694 (0.595, 0.809)	0.059 (0.003, 1.014)	-32.4% (-41.3%, -23.4%)	0.0031*	
Cardiomyopathy									
yes	49	30 (61.2%)	9	9 (100.0%)	0.642 (0.493, 0.836)	0.082 (0.005, 1.496)	-38.8% (-52.4%, -25.1%)	0.0237*	0.9205
no	95	67 (70.5%)	15	15 (100.0%)	0.726 (0.620, 0.849)	0.076 (0.004, 1.321)	-29.5% (-38.6%, -20.3%)	0.0109*	

Notes:
Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.
All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
[*] p-value <0.05
NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.11.02 Binary Safety Main Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:01:07

TABLE 11.2.2: Binary Outcome Analysis: Serious Treatment Emergent Adverse Event (SAE) - Safety Population

Table page 1 of 3.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Overall									
Safety Population	144	3 (2.1%)	24	1 (4.2%)	0.500 (0.054, 4.611)	0.489 (0.049, 4.909)	-2.1% (-10.4%, 6.2%)	0.4635	--
Age group									
< 65 years	100	1 (1.0%)	16	0 (0.0%)	0.505 (0.021, 11.891)	0.497 (0.019, 12.737)	1.0% (-1.0%, 3.0%)	1.0000	0.5719
>= 65 years	44	2 (4.5%)	8	1 (12.5%)	0.364 (0.037, 3.552)	0.333 (0.027, 4.186)	-8.0% (-31.7%, 15.8%)	0.4007	
Sex group									
Male	100	2 (2.0%)	16	1 (6.3%)	0.320 (0.031, 3.328)	0.306 (0.026, 3.587)	-4.3% (-16.4%, 7.9%)	0.3620	0.8496
Female	44	1 (2.3%)	8	0 (0.0%)	0.600 (0.027, 13.582)	0.586 (0.022, 15.640)	2.3% (-2.1%, 6.7%)	1.0000	
Race group									
white	112	2 (1.8%)	19	0 (0.0%)	0.885 (0.044, 17.755)	0.882 (0.041, 19.089)	1.8% (-0.7%, 4.2%)	1.0000	0.6645
other	30	0 (0.0%)	4	0 (0.0%)	0.161 (0.004, 7.242)	0.148 (0.003, 8.409)	NE (NE, NE)	NE	
missing	2	1 (50.0%)	1	1 (100.0%)	NC	NC	NC	NC	
Region group									
North-America	21	0 (0.0%)	5	0 (0.0%)	0.273 (0.006, 12.370)	0.256 (0.005, 14.396)	NE (NE, NE)	NE	0.8573
Europe	54	1 (1.9%)	10	1 (10.0%)	0.185 (0.013, 2.724)	0.170 (0.010, 2.967)	-8.1% (-27.1%, 10.8%)	0.2902	
Rest of World	69	2 (2.9%)	9	0 (0.0%)	0.714 (0.037, 13.828)	0.704 (0.031, 15.800)	2.9% (-1.1%, 6.9%)	1.0000	

Notes:

Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.

[*] p-value <0.05

NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.11.02 Binary Safety Main Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:01:11

TABLE 11.2.2: Binary Outcome Analysis: Serious Treatment Emergent Adverse Event (SAE) - Safety Population

Table page 2 of 3.

	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN				P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	
Weight group									
< 65 kg	52	1 (1.9%)	4	0 (0.0%)	0.283 (0.013, 6.075)	0.262 (0.009, 7.416)	1.9% (-1.8%, 5.7%)	1.0000	0.9045
>= 65 kg	89	1 (1.1%)	19	1 (5.3%)	0.213 (0.014, 3.264)	0.205 (0.012, 3.424)	-4.1% (-14.4%, 6.1%)	0.3223	
missing	3	1 (33.3%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
NIS at baseline group									
< 50	87	2 (2.3%)	17	1 (5.9%)	0.391 (0.038, 4.071)	0.376 (0.032, 4.403)	-3.6% (-15.2%, 8.0%)	0.4179	0.9931
>=50	57	1 (1.8%)	7	0 (0.0%)	0.414 (0.018, 9.316)	0.398 (0.015, 10.690)	1.8% (-1.7%, 5.2%)	1.0000	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	2 (2.0%)	15	1 (6.7%)	0.300 (0.029, 3.109)	0.286 (0.024, 3.361)	-4.7% (-17.6%, 8.3%)	0.3451	0.7712
no	44	1 (2.3%)	9	0 (0.0%)	0.667 (0.029, 15.195)	0.655 (0.025, 17.354)	2.3% (-2.1%, 6.7%)	1.0000	
V30M Mutation group									
yes	85	2 (2.4%)	16	1 (6.3%)	0.376 (0.036, 3.909)	0.361 (0.031, 4.242)	-3.9% (-16.2%, 8.4%)	0.4073	0.9345
no	59	1 (1.7%)	8	0 (0.0%)	0.450 (0.020, 10.221)	0.436 (0.016, 11.590)	1.7% (-1.6%, 5.0%)	1.0000	
Disease Stage group									
Stage 1	115	2 (1.7%)	18	0 (0.0%)	0.819 (0.041, 16.406)	0.815 (0.038, 17.660)	1.7% (-0.7%, 4.1%)	1.0000	0.3375
Stage 2	29	1 (3.4%)	6	1 (16.7%)	0.207 (0.015, 2.867)	0.179 (0.010, 3.346)	-13.2% (-43.8%, 17.3%)	0.3176	

Notes:
Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.
All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
[*] p-value <0.05
NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.11.02 Binary Safety Main Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:01:11

TABLE 11.2.2: Binary Outcome Analysis: Serious Treatment Emergent Adverse Event (SAE) - Safety Population

Table page 3 of 3.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL									
yes	100	2 (2.0%)	15	1 (6.7%)	0.300 (0.029, 3.109)	0.286 (0.024, 3.361)	-4.7% (-17.6%, 8.3%)	0.3451	0.7712
no	44	1 (2.3%)	9	0 (0.0%)	0.667 (0.029, 15.195)	0.655 (0.025, 17.354)	2.3% (-2.1%, 6.7%)	1.0000	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis									
yes	39	2 (5.1%)	7	0 (0.0%)	1.000 (0.053, 18.915)	1.000 (0.043, 23.010)	5.1% (-1.8%, 12.1%)	1.0000	0.6894
no	105	1 (1.0%)	17	1 (5.9%)	0.162 (0.011, 2.468)	0.154 (0.009, 2.585)	-4.9% (-16.3%, 6.4%)	0.2603	
Cardiomyopathy									
yes	49	2 (4.1%)	9	0 (0.0%)	1.000 (0.052, 19.288)	1.000 (0.044, 22.539)	4.1% (-1.5%, 9.6%)	1.0000	0.6049
no	95	1 (1.1%)	15	1 (6.7%)	0.158 (0.010, 2.392)	0.149 (0.009, 2.519)	-5.6% (-18.4%, 7.2%)	0.2552	

Notes:
Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.
All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
[*] p-value <0.05
NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.11.02 Binary Safety Main Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:01:11

TABLE 11.2.3: Binary Outcome Analysis: Severe Treatment Emergent Adverse Event - Safety Population

Table page 1 of 3.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Overall									
Safety Population	144	3 (2.1%)	24	2 (8.3%)	0.250 (0.044, 1.419)	0.234 (0.037, 1.481)	-6.3% (-17.6%, 5.1%)	0.1494	--
Age group									
< 65 years	100	2 (2.0%)	16	1 (6.3%)	0.320 (0.031, 3.328)	0.306 (0.026, 3.587)	-4.3% (-16.4%, 7.9%)	0.3620	0.6344
>= 65 years	44	1 (2.3%)	8	1 (12.5%)	0.182 (0.013, 2.619)	0.163 (0.009, 2.913)	-10.2% (-33.6%, 13.1%)	0.2866	
Sex group									
Male	100	1 (1.0%)	16	1 (6.3%)	0.160 (0.011, 2.432)	0.152 (0.009, 2.553)	-5.3% (-17.3%, 6.8%)	0.2579	0.8240
Female	44	2 (4.5%)	8	1 (12.5%)	0.364 (0.037, 3.552)	0.333 (0.027, 4.186)	-8.0% (-31.7%, 15.8%)	0.4007	
Race group									
white	112	2 (1.8%)	19	1 (5.3%)	0.339 (0.032, 3.560)	0.327 (0.028, 3.799)	-3.5% (-13.8%, 6.9%)	0.3775	0.6120
other	30	1 (3.3%)	4	1 (25.0%)	0.133 (0.010, 1.739)	0.103 (0.005, 2.111)	-21.7% (-64.6%, 21.3%)	0.2246	
missing	2	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
Region group									
North-America	21	0 (0.0%)	5	0 (0.0%)	0.273 (0.006, 12.370)	0.256 (0.005, 14.396)	NE (NE, NE)	NE	0.6029
Europe	54	0 (0.0%)	10	0 (0.0%)	0.200 (0.004, 9.551)	0.193 (0.004, 10.261)	NE (NE, NE)	NE	
Rest of World	69	3 (4.3%)	9	2 (22.2%)	0.196 (0.038, 1.018)	0.159 (0.023, 1.120)	-17.9% (-45.5%, 9.7%)	0.0991	

Notes:

Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses. All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.

[*] p-value <0.05

NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.11.02 Binary Safety Main Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:01:15

TABLE 11.2.3: Binary Outcome Analysis: Severe Treatment Emergent Adverse Event - Safety Population

Table page 2 of 3.

	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN				P-val [2] for
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	trt*subgroup interaction
Weight group									
< 65 kg	52	0 (0.0%)	4	0 (0.0%)	0.094 (0.002, 4.264)	0.086 (0.002, 4.853)	NE (NE, NE)	NE	0.9797
>= 65 kg	89	3 (3.4%)	19	2 (10.5%)	0.320 (0.057, 1.787)	0.297 (0.046, 1.911)	-7.2% (-21.5%, 7.1%)	0.2115	
missing	3	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
NIS at baseline group									
< 50	87	1 (1.1%)	17	1 (5.9%)	0.195 (0.013, 2.974)	0.186 (0.011, 3.130)	-4.7% (-16.1%, 6.7%)	0.3015	0.6486
>=50	57	2 (3.5%)	7	1 (14.3%)	0.246 (0.025, 2.374)	0.218 (0.017, 2.778)	-10.8% (-37.1%, 15.6%)	0.2977	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	1 (1.0%)	15	1 (6.7%)	0.150 (0.010, 2.273)	0.141 (0.008, 2.391)	-5.7% (-18.4%, 7.1%)	0.2449	0.9294
no	44	2 (4.5%)	9	1 (11.1%)	0.409 (0.041, 4.043)	0.381 (0.031, 4.719)	-6.6% (-28.0%, 14.9%)	0.4346	
V30M Mutation group									
yes	85	0 (0.0%)	16	2 (12.5%)	0.040 (0.002, 0.787)	0.034 (0.002, 0.743)	-12.5% (-28.7%, 3.7%)	0.0238*	0.2994
no	59	3 (5.1%)	8	0 (0.0%)	1.050 (0.059, 18.689)	1.053 (0.050, 22.229)	5.1% (-0.5%, 10.7%)	1.0000	
Disease Stage group									
Stage 1	115	2 (1.7%)	18	1 (5.6%)	0.313 (0.030, 3.277)	0.301 (0.026, 3.501)	-3.8% (-14.7%, 7.0%)	0.3559	0.5199
Stage 2	29	1 (3.4%)	6	1 (16.7%)	0.207 (0.015, 2.867)	0.179 (0.010, 3.346)	-13.2% (-43.8%, 17.3%)	0.3176	

Notes:

Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses. All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.

[*] p-value <0.05

NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.11.02 Binary Safety Main Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:01:15

TABLE 11.2.3: Binary Outcome Analysis: Severe Treatment Emergent Adverse Event - Safety Population

Table page 3 of 3.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL									
yes	100	1 (1.0%)	15	1 (6.7%)	0.150 (0.010, 2.273)	0.141 (0.008, 2.391)	-5.7% (-18.4%, 7.1%)	0.2449	0.9294
no	44	2 (4.5%)	9	1 (11.1%)	0.409 (0.041, 4.043)	0.381 (0.031, 4.719)	-6.6% (-28.0%, 14.9%)	0.4346	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis									
yes	39	2 (5.1%)	7	1 (14.3%)	0.359 (0.037, 3.446)	0.324 (0.025, 4.157)	-9.2% (-36.0%, 17.7%)	0.3980	0.7509
no	105	1 (1.0%)	17	1 (5.9%)	0.162 (0.011, 2.468)	0.154 (0.009, 2.585)	-4.9% (-16.3%, 6.4%)	0.2603	
Cardiomyopathy									
yes	49	2 (4.1%)	9	1 (11.1%)	0.367 (0.037, 3.638)	0.340 (0.028, 4.209)	-7.0% (-28.3%, 14.2%)	0.4029	0.8976
no	95	1 (1.1%)	15	1 (6.7%)	0.158 (0.010, 2.392)	0.149 (0.009, 2.519)	-5.6% (-18.4%, 7.2%)	0.2552	

Notes:
Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.
All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
[*] p-value <0.05
NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.11.02 Binary Safety Main Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:01:15

TABLE 11.2.4: Binary Outcome Analysis: Non-Severe Treatment Emergent Adverse Event - Safety Population

Table page 1 of 3.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Overall									
Safety Population	144	97 (67.4%)	24	24 (100.0%)	0.686 (0.605, 0.779)	0.042 (0.002, 0.704)	-32.6% (-40.3%, -25.0%)	0.0003*	--
Age group									
< 65 years	100	67 (67.0%)	16	16 (100.0%)	0.689 (0.587, 0.808)	0.061 (0.004, 1.049)	-33.0% (-42.2%, -23.8%)	0.0054*	0.7387
>= 65 years	44	30 (68.2%)	8	8 (100.0%)	0.718 (0.555, 0.927)	0.124 (0.007, 2.294)	-31.8% (-45.6%, -18.1%)	0.0904	
Sex group									
Male	100	63 (63.0%)	16	16 (100.0%)	0.648 (0.546, 0.769)	0.051 (0.003, 0.880)	-37.0% (-46.5%, -27.5%)	0.0025*	0.5878
Female	44	34 (77.3%)	8	8 (100.0%)	0.812 (0.648, 1.018)	0.193 (0.010, 3.636)	-22.7% (-35.1%, -10.3%)	0.3278	
Race group									
white	112	73 (65.2%)	19	19 (100.0%)	0.667 (0.573, 0.777)	0.048 (0.003, 0.811)	-34.8% (-43.6%, -26.0%)	0.0008*	0.3833
other	30	22 (73.3%)	4	4 (100.0%)	0.806 (0.561, 1.160)	0.294 (0.014, 6.066)	-26.7% (-42.5%, -10.8%)	0.5515	
missing	2	2 (100.0%)	1	1 (100.0%)	NC	NC	NC	NC	
Region group									
North-America	21	16 (76.2%)	5	5 (100.0%)	0.818 (0.582, 1.151)	0.273 (0.013, 5.768)	-23.8% (-42.0%, -5.6%)	0.5451	0.8631
Europe	54	32 (59.3%)	10	10 (100.0%)	0.619 (0.480, 0.799)	0.069 (0.004, 1.235)	-40.7% (-53.8%, -27.6%)	0.0117*	
Rest of World	69	49 (71.0%)	9	9 (100.0%)	0.744 (0.605, 0.916)	0.127 (0.007, 2.287)	-29.0% (-39.7%, -18.3%)	0.1018	

Notes:

Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.

[*] p-value <0.05

NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.11.02 Binary Safety Main Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:01:19

TABLE 11.2.4: Binary Outcome Analysis: Non-Severe Treatment Emergent Adverse Event - Safety Population

Table page 2 of 3.

	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN				P-val [2] for
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	trt*subgroup interaction
Weight group									
< 65 kg	52	33 (63.5%)	4	4 (100.0%)	0.702 (0.491, 1.004)	0.191 (0.010, 3.738)	-36.5% (-49.6%, -23.5%)	0.2880	0.5774
>= 65 kg	89	62 (69.7%)	19	19 (100.0%)	0.712 (0.611, 0.831)	0.058 (0.003, 1.000)	-30.3% (-39.9%, -20.8%)	0.0030*	
missing	3	2 (66.7%)	1	1 (100.0%)	NC	NC	NC	NC	
NIS at baseline group									
< 50	87	61 (70.1%)	17	17 (100.0%)	0.719 (0.614, 0.842)	0.066 (0.004, 1.144)	-29.9% (-39.5%, -20.3%)	0.0057*	0.7612
>=50	57	36 (63.2%)	7	7 (100.0%)	0.671 (0.514, 0.876)	0.113 (0.006, 2.081)	-36.8% (-49.4%, -24.3%)	0.0854	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	68 (68.0%)	15	15 (100.0%)	0.700 (0.596, 0.822)	0.068 (0.004, 1.172)	-32.0% (-41.1%, -22.9%)	0.0104*	0.8393
no	44	29 (65.9%)	9	9 (100.0%)	0.690 (0.535, 0.891)	0.100 (0.005, 1.838)	-34.1% (-48.1%, -20.1%)	0.0474*	
V30M Mutation group									
yes	85	59 (69.4%)	16	16 (100.0%)	0.713 (0.605, 0.839)	0.068 (0.004, 1.177)	-30.6% (-40.4%, -20.8%)	0.0100*	0.8066
no	59	38 (64.4%)	8	8 (100.0%)	0.679 (0.531, 0.870)	0.105 (0.006, 1.915)	-35.6% (-47.8%, -23.4%)	0.0495*	
Disease Stage group									
Stage 1	115	75 (65.2%)	18	18 (100.0%)	0.668 (0.574, 0.779)	0.050 (0.003, 0.858)	-34.8% (-43.5%, -26.1%)	0.0015*	0.5161
Stage 2	29	22 (75.9%)	6	6 (100.0%)	0.808 (0.604, 1.081)	0.231 (0.012, 4.602)	-24.1% (-39.7%, -8.6%)	0.3113	

Notes:
Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.
All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
[*] p-value <0.05
NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.11.02 Binary Safety Main Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:01:19

TABLE 11.2.4: Binary Outcome Analysis: Non-Severe Treatment Emergent Adverse Event - Safety Population

Table page 3 of 3.

EPLONTERSEN			INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL									
yes	100	68 (68.0%)	15	15 (100.0%)	0.700 (0.596, 0.822)	0.068 (0.004, 1.172)	-32.0% (-41.1%, -22.9%)	0.0104*	0.8393
no	44	29 (65.9%)	9	9 (100.0%)	0.690 (0.535, 0.891)	0.100 (0.005, 1.838)	-34.1% (-48.1%, -20.1%)	0.0474*	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis									
yes	39	26 (66.7%)	7	7 (100.0%)	0.707 (0.532, 0.939)	0.131 (0.007, 2.467)	-33.3% (-48.1%, -18.5%)	0.1665	0.6982
no	105	71 (67.6%)	17	17 (100.0%)	0.694 (0.595, 0.809)	0.059 (0.003, 1.014)	-32.4% (-41.3%, -23.4%)	0.0031*	
Cardiomyopathy									
yes	49	30 (61.2%)	9	9 (100.0%)	0.642 (0.493, 0.836)	0.082 (0.005, 1.496)	-38.8% (-52.4%, -25.1%)	0.0237*	0.9205
no	95	67 (70.5%)	15	15 (100.0%)	0.726 (0.620, 0.849)	0.076 (0.004, 1.321)	-29.5% (-38.6%, -20.3%)	0.0109*	

Notes:
 Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05
 NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.11.02 Binary Safety Main Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:01:19

TABLE 11.2.5: Binary Outcome Analysis: Treatment Emergent Adverse Event leading to discontinuation - Safety Population

Table page 1 of 3.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Overall									
Safety Population	144	1 (0.7%)	24	1 (4.2%)	0.167 (0.011, 2.576)	0.161 (0.010, 2.662)	-3.5% (-11.6%, 4.6%)	0.2660	--
Age group									
< 65 years	100	1 (1.0%)	16	1 (6.3%)	0.160 (0.011, 2.432)	0.152 (0.009, 2.553)	-5.3% (-17.3%, 6.8%)	0.2579	0.9363
>= 65 years	44	0 (0.0%)	8	0 (0.0%)	0.200 (0.004, 9.437)	0.191 (0.004, 10.304)	NE (NE, NE)	NE	
Sex group									
Male	100	1 (1.0%)	16	1 (6.3%)	0.160 (0.011, 2.432)	0.152 (0.009, 2.553)	-5.3% (-17.3%, 6.8%)	0.2579	0.9363
Female	44	0 (0.0%)	8	0 (0.0%)	0.200 (0.004, 9.437)	0.191 (0.004, 10.304)	NE (NE, NE)	NE	
Race group									
white	112	1 (0.9%)	19	1 (5.3%)	0.170 (0.011, 2.598)	0.162 (0.010, 2.710)	-4.4% (-14.6%, 5.8%)	0.2700	0.9490
other	30	0 (0.0%)	4	0 (0.0%)	0.161 (0.004, 7.242)	0.148 (0.003, 8.409)	NE (NE, NE)	NE	
missing	2	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
Region group									
North-America	21	0 (0.0%)	5	0 (0.0%)	0.273 (0.006, 12.370)	0.256 (0.005, 14.396)	NE (NE, NE)	NE	0.7365
Europe	54	0 (0.0%)	10	1 (10.0%)	0.067 (0.003, 1.532)	0.058 (0.002, 1.535)	-10.0% (-28.6%, 8.6%)	0.1563	
Rest of World	69	1 (1.4%)	9	0 (0.0%)	0.429 (0.019, 9.816)	0.416 (0.016, 10.966)	1.4% (-1.4%, 4.3%)	1.0000	

Notes:

Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.

All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.

[*] p-value <0.05

NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.11.02 Binary Safety Main Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:01:23

TABLE 11.2.5: Binary Outcome Analysis: Treatment Emergent Adverse Event leading to discontinuation - Safety Population

Table page 2 of 3.

	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN				P-val [2] for
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	trt*subgroup interaction
Weight group									
< 65 kg	52	0 (0.0%)	4	1 (25.0%)	0.031 (0.001, 0.675)	0.022 (0.001, 0.652)	-25.0% (-67.4%, 17.4%)	0.0714	0.1901
>= 65 kg	89	1 (1.1%)	19	0 (0.0%)	0.667 (0.028, 15.772)	0.661 (0.026, 16.844)	1.1% (-1.1%, 3.3%)	1.0000	
missing	3	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
NIS at baseline group									
< 50	87	0 (0.0%)	17	1 (5.9%)	0.068 (0.003, 1.607)	0.063 (0.002, 1.611)	-5.9% (-17.1%, 5.3%)	0.1635	0.7335
>=50	57	1 (1.8%)	7	0 (0.0%)	0.414 (0.018, 9.316)	0.398 (0.015, 10.690)	1.8% (-1.7%, 5.2%)	1.0000	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	1 (1.0%)	15	1 (6.7%)	0.150 (0.010, 2.273)	0.141 (0.008, 2.391)	-5.7% (-18.4%, 7.1%)	0.2449	0.8559
no	44	0 (0.0%)	9	0 (0.0%)	0.222 (0.005, 10.543)	0.213 (0.004, 11.448)	NE (NE, NE)	NE	
V30M Mutation group									
yes	85	1 (1.2%)	16	1 (6.3%)	0.188 (0.012, 2.857)	0.179 (0.011, 3.013)	-5.1% (-17.2%, 7.0%)	0.2931	0.9704
no	59	0 (0.0%)	8	0 (0.0%)	0.150 (0.003, 7.097)	0.143 (0.003, 7.686)	NE (NE, NE)	NE	
Disease Stage group									
Stage 1	115	1 (0.9%)	18	1 (5.6%)	0.157 (0.010, 2.393)	0.149 (0.009, 2.497)	-4.7% (-15.4%, 6.0%)	0.2532	0.9409
Stage 2	29	0 (0.0%)	6	0 (0.0%)	0.233 (0.005, 10.776)	0.220 (0.004, 12.162)	NE (NE, NE)	NE	

Notes:
Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.
All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
[*] p-value <0.05
NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.11.02 Binary Safety Main Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:01:23

TABLE 11.2.5: Binary Outcome Analysis: Treatment Emergent Adverse Event leading to discontinuation - Safety Population

Table page 3 of 3.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL									
yes	100	1 (1.0%)	15	1 (6.7%)	0.150 (0.010, 2.273)	0.141 (0.008, 2.391)	-5.7% (-18.4%, 7.1%)	0.2449	0.8559
no	44	0 (0.0%)	9	0 (0.0%)	0.222 (0.005, 10.543)	0.213 (0.004, 11.448)	NE (NE, NE)	NE	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis									
yes	39	0 (0.0%)	7	0 (0.0%)	0.200 (0.004, 9.359)	0.190 (0.003, 10.335)	NE (NE, NE)	NE	0.9935
no	105	1 (1.0%)	17	1 (5.9%)	0.162 (0.011, 2.468)	0.154 (0.009, 2.585)	-4.9% (-16.3%, 6.4%)	0.2603	
Cardiomyopathy									
yes	49	0 (0.0%)	9	0 (0.0%)	0.200 (0.004, 9.500)	0.192 (0.004, 10.281)	NE (NE, NE)	NE	0.8680
no	95	1 (1.1%)	15	1 (6.7%)	0.158 (0.010, 2.392)	0.149 (0.009, 2.519)	-5.6% (-18.4%, 7.2%)	0.2552	

Notes:
 Four patients with missing weight and three patients with missing or multiple values for race were excluded from the respective subgroup analyses.
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05
 NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.11.02 Binary Safety Main Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:01:23

TABLE 11.3.1: Binary Outcome Analysis: Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) - SOC Gastrointestinal disorders - Safety Population

Table page 1 of 3.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Overall									
Safety Population	144	14 (9.7%)	24	6 (25.0%)	0.389 (0.166, 0.913)	0.323 (0.110, 0.947)	-15.3% (-33.3%, 2.7%)	0.0438*	--
Age group									
< 65 years	100	8 (8.0%)	16	4 (25.0%)	0.320 (0.109, 0.940)	0.261 (0.068, 0.999)	-17.0% (-38.9%, 4.9%)	0.0609	0.8112
>= 65 years	44	6 (13.6%)	8	2 (25.0%)	0.545 (0.133, 2.238)	0.474 (0.077, 2.915)	-11.4% (-43.0%, 20.3%)	0.5926	
Sex group									
Male	100	7 (7.0%)	16	4 (25.0%)	0.280 (0.092, 0.849)	0.226 (0.058, 0.887)	-18.0% (-39.8%, 3.8%)	0.0445*	0.7087
Female	44	7 (15.9%)	8	2 (25.0%)	0.636 (0.160, 2.527)	0.568 (0.095, 3.408)	-9.1% (-41.0%, 22.8%)	0.6146	
Race group									
white	112	10 (8.9%)	19	4 (21.1%)	0.424 (0.148, 1.215)	0.368 (0.102, 1.322)	-12.1% (-31.2%, 7.0%)	0.1218	0.4023
other	30	3 (10.0%)	4	2 (50.0%)	0.200 (0.047, 0.856)	0.111 (0.011, 1.102)	-40.0% (-90.2%, 10.2%)	0.0939	
missing	2	1 (50.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
Region group									
North-America	21	3 (14.3%)	5	2 (40.0%)	0.357 (0.080, 1.601)	0.250 (0.029, 2.183)	-25.7% (-71.2%, 19.8%)	0.2357	0.3782
Europe	54	5 (9.3%)	10	1 (10.0%)	0.926 (0.121, 7.108)	0.918 (0.096, 8.815)	-0.7% (-20.9%, 19.4%)	1.0000	
Rest of World	69	6 (8.7%)	9	3 (33.3%)	0.261 (0.079, 0.865)	0.190 (0.038, 0.962)	-24.6% (-56.1%, 6.9%)	0.0636	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05

NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:03:56

TABLE 11.3.1: Binary Outcome Analysis: Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) - SOC Gastrointestinal disorders - Safety Population

Table page 2 of 3.

	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN				P-val [2] for
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	trt*subgroup interaction
Weight group									
< 65 kg	52	4 (7.7%)	4	1 (25.0%)	0.308 (0.044, 2.143)	0.250 (0.021, 2.993)	-17.3% (-60.4%, 25.7%)	0.3196	0.8341
>= 65 kg	89	9 (10.1%)	19	5 (26.3%)	0.384 (0.145, 1.018)	0.315 (0.092, 1.080)	-16.2% (-37.0%, 4.6%)	0.0694	
missing	3	1 (33.3%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
NIS at baseline group									
< 50	87	9 (10.3%)	17	4 (23.5%)	0.440 (0.153, 1.265)	0.375 (0.101, 1.398)	-13.2% (-34.3%, 8.0%)	0.2198	0.7506
>=50	57	5 (8.8%)	7	2 (28.6%)	0.307 (0.073, 1.295)	0.240 (0.037, 1.574)	-19.8% (-54.1%, 14.5%)	0.1655	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	10 (10.0%)	15	4 (26.7%)	0.375 (0.135, 1.045)	0.306 (0.082, 1.141)	-16.7% (-39.8%, 6.5%)	0.0854	0.8430
no	44	4 (9.1%)	9	2 (22.2%)	0.409 (0.088, 1.905)	0.350 (0.054, 2.289)	-13.1% (-41.6%, 15.3%)	0.2668	
V30M Mutation group									
yes	85	8 (9.4%)	16	3 (18.8%)	0.502 (0.149, 1.691)	0.450 (0.105, 1.922)	-9.3% (-29.4%, 10.8%)	0.3741	0.3554
no	59	6 (10.2%)	8	3 (37.5%)	0.271 (0.084, 0.876)	0.189 (0.036, 0.994)	-27.3% (-61.8%, 7.1%)	0.0678	
Disease Stage group									
Stage 1	115	10 (8.7%)	18	4 (22.2%)	0.391 (0.137, 1.116)	0.333 (0.092, 1.207)	-13.5% (-33.4%, 6.4%)	0.0983	0.7552
Stage 2	29	4 (13.8%)	6	2 (33.3%)	0.414 (0.097, 1.768)	0.320 (0.043, 2.362)	-19.5% (-59.3%, 20.2%)	0.2684	

Notes:
All analyses use unstratified methods.Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively.In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
[*] p-value <0.05
NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:03:56

TABLE 11.3.1: Binary Outcome Analysis: Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) - SOC Gastrointestinal disorders - Safety Population

Table page 3 of 3.

EPLONTERSEN			INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL									
yes	100	10 (10.0%)	15	4 (26.7%)	0.375 (0.135, 1.045)	0.306 (0.082, 1.141)	-16.7% (-39.8%, 6.5%)	0.0854	0.8430
no	44	4 (9.1%)	9	2 (22.2%)	0.409 (0.088, 1.905)	0.350 (0.054, 2.289)	-13.1% (-41.6%, 15.3%)	0.2668	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis									
yes	39	5 (12.8%)	7	3 (42.9%)	0.299 (0.092, 0.977)	0.196 (0.034, 1.148)	-30.0% (-68.2%, 8.1%)	0.0890	0.3000
no	105	9 (8.6%)	17	3 (17.6%)	0.486 (0.146, 1.616)	0.438 (0.106, 1.813)	-9.1% (-28.0%, 9.8%)	0.3714	
Cardiomyopathy									
yes	49	5 (10.2%)	9	4 (44.4%)	0.230 (0.076, 0.694)	0.142 (0.028, 0.709)	-34.2% (-67.8%, -0.7%)	0.0252*	0.1087
no	95	9 (9.5%)	15	2 (13.3%)	0.711 (0.170, 2.975)	0.680 (0.132, 3.505)	-3.9% (-22.0%, 14.3%)	0.6445	

Notes:
 All analyses use unstratified methods.Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively.In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05
 NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:03:56

TABLE 11.3.2: Binary Outcome Analysis: Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) - PT Nausea - Safety Population

Table page 1 of 3.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Overall									
Safety Population	144	4 (2.8%)	24	4 (16.7%)	0.167 (0.045, 0.622)	0.143 (0.033, 0.617)	-13.9% (-29.0%, 1.3%)	0.0154*	--
Age group									
< 65 years	100	2 (2.0%)	16	2 (12.5%)	0.160 (0.024, 1.057)	0.143 (0.019, 1.097)	-10.5% (-26.9%, 5.9%)	0.0910	0.5431
>= 65 years	44	2 (4.5%)	8	2 (25.0%)	0.182 (0.030, 1.110)	0.143 (0.017, 1.212)	-20.5% (-51.1%, 10.2%)	0.1072	
Sex group									
Male	100	1 (1.0%)	16	2 (12.5%)	0.080 (0.008, 0.832)	0.071 (0.006, 0.832)	-11.5% (-27.8%, 4.8%)	0.0496*	0.6643
Female	44	3 (6.8%)	8	2 (25.0%)	0.273 (0.054, 1.382)	0.220 (0.030, 1.596)	-18.2% (-49.1%, 12.7%)	0.1643	
Race group									
white	112	2 (1.8%)	19	3 (15.8%)	0.113 (0.020, 0.633)	0.097 (0.015, 0.626)	-14.0% (-30.6%, 2.6%)	0.0217*	0.9694
other	30	2 (6.7%)	4	1 (25.0%)	0.267 (0.031, 2.317)	0.214 (0.015, 3.124)	-18.3% (-61.7%, 25.0%)	0.3215	
missing	2	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
Region group									
North-America	21	1 (4.8%)	5	2 (40.0%)	0.119 (0.013, 1.067)	0.075 (0.005, 1.105)	-35.2% (-79.1%, 8.7%)	0.0846	0.2386
Europe	54	1 (1.9%)	10	0 (0.0%)	0.600 (0.026, 13.786)	0.589 (0.022, 15.465)	1.9% (-1.7%, 5.4%)	1.0000	
Rest of World	69	2 (2.9%)	9	2 (22.2%)	0.130 (0.021, 0.815)	0.104 (0.013, 0.861)	-19.3% (-46.8%, 8.1%)	0.0634	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05

NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:04:00

TABLE 11.3.2: Binary Outcome Analysis: Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) - PT Nausea - Safety Population

Table page 2 of 3.

	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN				P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	
Weight group									
< 65 kg	52	0 (0.0%)	4	1 (25.0%)	0.031 (0.001, 0.675)	0.022 (0.001, 0.652)	-25.0% (-67.4%, 17.4%)	0.0714	0.6964
>= 65 kg	89	4 (4.5%)	19	3 (15.8%)	0.285 (0.069, 1.169)	0.251 (0.051, 1.230)	-11.3% (-28.2%, 5.7%)	0.1024	
missing	3	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
NIS at baseline group									
< 50	87	2 (2.3%)	17	3 (17.6%)	0.130 (0.024, 0.722)	0.110 (0.017, 0.717)	-15.3% (-33.7%, 3.0%)	0.0300*	0.7939
>=50	57	2 (3.5%)	7	1 (14.3%)	0.246 (0.025, 2.374)	0.218 (0.017, 2.778)	-10.8% (-37.1%, 15.6%)	0.2977	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	2 (2.0%)	15	3 (20.0%)	0.100 (0.018, 0.550)	0.082 (0.012, 0.539)	-18.0% (-38.4%, 2.4%)	0.0156*	0.4824
no	44	2 (4.5%)	9	1 (11.1%)	0.409 (0.041, 4.043)	0.381 (0.031, 4.719)	-6.6% (-28.0%, 14.9%)	0.4346	
V30M Mutation group									
yes	85	1 (1.2%)	16	2 (12.5%)	0.094 (0.009, 0.977)	0.083 (0.007, 0.982)	-11.3% (-27.7%, 5.0%)	0.0646	0.5899
no	59	3 (5.1%)	8	2 (25.0%)	0.203 (0.040, 1.038)	0.161 (0.022, 1.161)	-19.9% (-50.4%, 10.6%)	0.1046	
Disease Stage group									
Stage 1	115	2 (1.7%)	18	3 (16.7%)	0.104 (0.019, 0.582)	0.088 (0.014, 0.573)	-14.9% (-32.3%, 2.5%)	0.0178*	0.8122
Stage 2	29	2 (6.9%)	6	1 (16.7%)	0.414 (0.044, 3.863)	0.370 (0.028, 4.903)	-9.8% (-41.0%, 21.4%)	0.4417	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05

NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:04:00

TABLE 11.3.2: Binary Outcome Analysis: Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) - PT Nausea - Safety Population

Table page 3 of 3.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL									
yes	100	2 (2.0%)	15	3 (20.0%)	0.100 (0.018, 0.550)	0.082 (0.012, 0.539)	-18.0% (-38.4%, 2.4%)	0.0156*	0.4824
no	44	2 (4.5%)	9	1 (11.1%)	0.409 (0.041, 4.043)	0.381 (0.031, 4.719)	-6.6% (-28.0%, 14.9%)	0.4346	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis									
yes	39	3 (7.7%)	7	2 (28.6%)	0.269 (0.054, 1.331)	0.208 (0.028, 1.569)	-20.9% (-55.4%, 13.6%)	0.1599	0.5494
no	105	1 (1.0%)	17	2 (11.8%)	0.081 (0.008, 0.845)	0.072 (0.006, 0.845)	-10.8% (-26.2%, 4.6%)	0.0507	
Cardiomyopathy									
yes	49	3 (6.1%)	9	2 (22.2%)	0.276 (0.053, 1.423)	0.228 (0.032, 1.617)	-16.1% (-44.1%, 11.9%)	0.1677	0.7834
no	95	1 (1.1%)	15	2 (13.3%)	0.079 (0.008, 0.818)	0.069 (0.006, 0.817)	-12.3% (-29.6%, 5.0%)	0.0483*	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05
 NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:04:00

TABLE 11.3.3: Binary Outcome Analysis: Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) - PT Vomiting - Safety Population

Table page 1 of 3.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Overall									
Safety Population	144	3 (2.1%)	24	3 (12.5%)	0.167 (0.036, 0.778)	0.149 (0.028, 0.787)	-10.4% (-23.9%, 3.0%)	0.0386*	--
Age group									
< 65 years	100	3 (3.0%)	16	3 (18.8%)	0.160 (0.035, 0.725)	0.134 (0.024, 0.735)	-15.8% (-35.2%, 3.7%)	0.0337*	0.3936
>= 65 years	44	0 (0.0%)	8	0 (0.0%)	0.200 (0.004, 9.437)	0.191 (0.004, 10.304)	NE (NE, NE)	NE	
Sex group									
Male	100	1 (1.0%)	16	3 (18.8%)	0.053 (0.006, 0.482)	0.044 (0.004, 0.453)	-17.8% (-37.0%, 1.5%)	0.0081*	0.2297
Female	44	2 (4.5%)	8	0 (0.0%)	1.000 (0.052, 19.122)	1.000 (0.044, 22.746)	4.5% (-1.6%, 10.7%)	1.0000	
Race group									
white	112	1 (0.9%)	19	1 (5.3%)	0.170 (0.011, 2.598)	0.162 (0.010, 2.710)	-4.4% (-14.6%, 5.8%)	0.2700	0.1214
other	30	1 (3.3%)	4	2 (50.0%)	0.067 (0.008, 0.579)	0.034 (0.002, 0.565)	-46.7% (-96.1%, 2.8%)	0.0307*	
missing	2	1 (50.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
Region group									
North-America	21	0 (0.0%)	5	1 (20.0%)	0.091 (0.004, 1.960)	0.070 (0.002, 2.005)	-20.0% (-55.1%, 15.1%)	0.1923	0.7365
Europe	54	0 (0.0%)	10	1 (10.0%)	0.067 (0.003, 1.532)	0.058 (0.002, 1.535)	-10.0% (-28.6%, 8.6%)	0.1563	
Rest of World	69	3 (4.3%)	9	1 (11.1%)	0.391 (0.045, 3.373)	0.364 (0.034, 3.926)	-6.8% (-27.9%, 14.3%)	0.3939	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05

NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:04:04

TABLE 11.3.3: Binary Outcome Analysis: Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) - PT Vomiting - Safety Population

Table page 2 of 3.

	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN				P-val [2] for
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	trt*subgroup interaction
Weight group									
< 65 kg	52	0 (0.0%)	4	0 (0.0%)	0.094 (0.002, 4.264)	0.086 (0.002, 4.853)	NE (NE, NE)	NE	0.8428
>= 65 kg	89	2 (2.2%)	19	3 (15.8%)	0.142 (0.026, 0.794)	0.123 (0.019, 0.793)	-13.5% (-30.2%, 3.1%)	0.0372*	
missing	3	1 (33.3%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
NIS at baseline group									
< 50	87	2 (2.3%)	17	2 (11.8%)	0.195 (0.030, 1.293)	0.176 (0.023, 1.351)	-9.5% (-25.1%, 6.2%)	0.1240	0.8422
>=50	57	1 (1.8%)	7	1 (14.3%)	0.123 (0.009, 1.753)	0.107 (0.006, 1.941)	-12.5% (-38.7%, 13.6%)	0.2083	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	3 (3.0%)	15	1 (6.7%)	0.450 (0.050, 4.050)	0.433 (0.042, 4.457)	-3.7% (-16.7%, 9.4%)	0.4328	0.1650
no	44	0 (0.0%)	9	2 (22.2%)	0.044 (0.002, 0.856)	0.034 (0.001, 0.774)	-22.2% (-49.4%, 4.9%)	0.0261*	
V30M Mutation group									
yes	85	1 (1.2%)	16	1 (6.3%)	0.188 (0.012, 2.857)	0.179 (0.011, 3.013)	-5.1% (-17.2%, 7.0%)	0.2931	0.2683
no	59	2 (3.4%)	8	2 (25.0%)	0.136 (0.022, 0.833)	0.105 (0.012, 0.888)	-21.6% (-52.0%, 8.7%)	0.0669	
Disease Stage group									
Stage 1	115	2 (1.7%)	18	2 (11.1%)	0.157 (0.024, 1.042)	0.142 (0.019, 1.077)	-9.4% (-24.1%, 5.3%)	0.0883	0.8086
Stage 2	29	1 (3.4%)	6	1 (16.7%)	0.207 (0.015, 2.867)	0.179 (0.010, 3.346)	-13.2% (-43.8%, 17.3%)	0.3176	

Notes:
All analyses use unstratified methods.Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively.In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
[*] p-value <0.05

NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:04:04

TABLE 11.3.3: Binary Outcome Analysis: Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) - PT Vomiting - Safety Population

Table page 3 of 3.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL									
yes	100	3 (3.0%)	15	1 (6.7%)	0.450 (0.050, 4.050)	0.433 (0.042, 4.457)	-3.7% (-16.7%, 9.4%)	0.4328	0.1650
no	44	0 (0.0%)	9	2 (22.2%)	0.044 (0.002, 0.856)	0.034 (0.001, 0.774)	-22.2% (-49.4%, 4.9%)	0.0261*	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis									
yes	39	1 (2.6%)	7	2 (28.6%)	0.090 (0.009, 0.861)	0.066 (0.005, 0.864)	-26.0% (-59.8%, 7.8%)	0.0563	0.1668
no	105	2 (1.9%)	17	1 (5.9%)	0.324 (0.031, 3.379)	0.311 (0.027, 3.628)	-4.0% (-15.5%, 7.5%)	0.3651	
Cardiomyopathy									
yes	49	1 (2.0%)	9	3 (33.3%)	0.061 (0.007, 0.525)	0.042 (0.004, 0.467)	-31.3% (-62.3%, -0.2%)	0.0100*	0.0367*
no	95	2 (2.1%)	15	0 (0.0%)	0.833 (0.042, 16.569)	0.829 (0.038, 18.100)	2.1% (-0.8%, 5.0%)	1.0000	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05
 NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:04:04

TABLE 11.3.4: Binary Outcome Analysis: Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) - SOC General disorders and administration site conditions - Safety Population

Table page 1 of 3.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Overall									
Safety Population	144	20 (13.9%)	24	18 (75.0%)	0.185 (0.116, 0.296)	0.054 (0.019, 0.152)	-61.1% (-79.3%, -42.9%)	<0.0001*	--
Age group									
< 65 years	100	13 (13.0%)	16	12 (75.0%)	0.173 (0.097, 0.310)	0.050 (0.014, 0.178)	-62.0% (-84.2%, -39.8%)	<0.0001*	0.9641
>= 65 years	44	7 (15.9%)	8	6 (75.0%)	0.212 (0.096, 0.467)	0.063 (0.011, 0.379)	-59.1% (-91.0%, -27.2%)	0.0018*	
Sex group									
Male	100	9 (9.0%)	16	10 (62.5%)	0.144 (0.069, 0.299)	0.059 (0.017, 0.201)	-53.5% (-77.9%, -29.1%)	<0.0001*	0.1021
Female	44	11 (25.0%)	8	8 (100.0%)	0.271 (0.160, 0.457)	0.020 (0.001, 0.378)	-75.0% (-87.8%, -62.2%)	0.0001*	
Race group									
white	112	17 (15.2%)	19	15 (78.9%)	0.192 (0.117, 0.316)	0.048 (0.014, 0.161)	-63.8% (-83.3%, -44.3%)	<0.0001*	0.3144
other	30	3 (10.0%)	4	3 (75.0%)	0.133 (0.040, 0.449)	0.037 (0.003, 0.478)	-65.0% (-100.0%, -21.2%)	0.0124*	
missing	2	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
Region group									
North-America	21	7 (33.3%)	5	4 (80.0%)	0.417 (0.197, 0.879)	0.125 (0.012, 1.339)	-46.7% (-87.1%, -6.2%)	0.1279	0.9236
Europe	54	6 (11.1%)	10	7 (70.0%)	0.159 (0.067, 0.374)	0.054 (0.011, 0.264)	-58.9% (-88.5%, -29.3%)	0.0002*	
Rest of World	69	7 (10.1%)	9	7 (77.8%)	0.130 (0.060, 0.286)	0.032 (0.006, 0.187)	-67.6% (-95.7%, -39.6%)	<0.0001*	

Notes:
All analyses use unstratified methods.Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively.In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.

[*] p-value <0.05

NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:04:08

TABLE 11.3.4: Binary Outcome Analysis: Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) - SOC General disorders and administration site conditions - Safety Population

Table page 2 of 3.

	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN				P-val [2] for
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	trt*subgroup interaction
Weight group									
< 65 kg	52	4 (7.7%)	4	4 (100.0%)	0.094 (0.037, 0.239)	0.010 (0.000, 0.224)	-92.3% (-99.6%, -85.1%)	0.0002*	0.5056
>= 65 kg	89	16 (18.0%)	19	13 (68.4%)	0.263 (0.153, 0.450)	0.101 (0.033, 0.306)	-50.4% (-72.8%, -28.1%)	<0.0001*	
missing	3	0 (0.0%)	1	1 (100.0%)	NC	NC	NC	NC	
NIS at baseline group									
< 50	87	16 (18.4%)	17	15 (88.2%)	0.208 (0.130, 0.335)	0.030 (0.006, 0.145)	-69.8% (-87.2%, -52.5%)	<0.0001*	0.0376*
>=50	57	4 (7.0%)	7	3 (42.9%)	0.164 (0.046, 0.586)	0.101 (0.016, 0.614)	-35.8% (-73.1%, 1.4%)	0.0240*	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	12 (12.0%)	15	13 (86.7%)	0.138 (0.079, 0.244)	0.021 (0.004, 0.105)	-74.7% (-93.0%, -56.3%)	<0.0001*	0.0756
no	44	8 (18.2%)	9	5 (55.6%)	0.327 (0.139, 0.771)	0.178 (0.039, 0.814)	-37.4% (-71.8%, -3.0%)	0.0307*	
V30M Mutation group									
yes	85	13 (15.3%)	16	12 (75.0%)	0.204 (0.115, 0.362)	0.060 (0.017, 0.216)	-59.7% (-82.3%, -37.2%)	<0.0001*	0.9578
no	59	7 (11.9%)	8	6 (75.0%)	0.158 (0.071, 0.353)	0.045 (0.008, 0.267)	-63.1% (-94.3%, -32.0%)	0.0004*	
Disease Stage group									
Stage 1	115	16 (13.9%)	18	15 (83.3%)	0.167 (0.101, 0.275)	0.032 (0.008, 0.124)	-69.4% (-87.8%, -51.1%)	<0.0001*	0.1196
Stage 2	29	4 (13.8%)	6	3 (50.0%)	0.276 (0.082, 0.927)	0.160 (0.024, 1.088)	-36.2% (-78.1%, 5.7%)	0.0792	

Notes:
All analyses use unstratified methods.Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively.In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
[*] p-value <0.05
NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:04:08

TABLE 11.3.4: Binary Outcome Analysis: Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) - SOC General disorders and administration site conditions - Safety Population

Table page 3 of 3.

EPLONTERSEN			INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL									
yes	100	12 (12.0%)	15	13 (86.7%)	0.138 (0.079, 0.244)	0.021 (0.004, 0.105)	-74.7% (-93.0%, -56.3%)	<0.0001*	0.0756
no	44	8 (18.2%)	9	5 (55.6%)	0.327 (0.139, 0.771)	0.178 (0.039, 0.814)	-37.4% (-71.8%, -3.0%)	0.0307*	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis									
yes	39	5 (12.8%)	7	6 (85.7%)	0.150 (0.063, 0.358)	0.025 (0.002, 0.248)	-72.9% (-100.0%, -44.9%)	0.0003*	0.4089
no	105	15 (14.3%)	17	12 (70.6%)	0.202 (0.116, 0.354)	0.069 (0.021, 0.225)	-56.3% (-79.0%, -33.6%)	<0.0001*	
Cardiomyopathy									
yes	49	5 (10.2%)	9	7 (77.8%)	0.131 (0.053, 0.323)	0.032 (0.005, 0.201)	-67.6% (-96.0%, -39.1%)	<0.0001*	0.7404
no	95	15 (15.8%)	15	11 (73.3%)	0.215 (0.124, 0.375)	0.068 (0.019, 0.243)	-57.5% (-81.1%, -34.0%)	<0.0001*	

Notes:
All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
[*] p-value <0.05
NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:04:08

TABLE 11.3.5: Binary Outcome Analysis: Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) - PT Chills - Safety Population

Table page 1 of 3.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Overall									
Safety Population	144	1 (0.7%)	24	4 (16.7%)	0.042 (0.005, 0.357)	0.035 (0.004, 0.329)	-16.0% (-30.9%, -1.0%)	0.0015*	--
Age group									
< 65 years	100	1 (1.0%)	16	3 (18.8%)	0.053 (0.006, 0.482)	0.044 (0.004, 0.453)	-17.8% (-37.0%, 1.5%)	0.0081*	0.8919
>= 65 years	44	0 (0.0%)	8	1 (12.5%)	0.067 (0.003, 1.509)	0.056 (0.002, 1.512)	-12.5% (-35.4%, 10.4%)	0.1538	
Sex group									
Male	100	0 (0.0%)	16	2 (12.5%)	0.034 (0.002, 0.671)	0.029 (0.001, 0.632)	-12.5% (-28.7%, 3.7%)	0.0180*	0.6049
Female	44	1 (2.3%)	8	2 (25.0%)	0.091 (0.009, 0.888)	0.070 (0.005, 0.892)	-22.7% (-53.1%, 7.6%)	0.0583	
Race group									
white	112	1 (0.9%)	19	4 (21.1%)	0.042 (0.005, 0.359)	0.034 (0.004, 0.323)	-20.2% (-38.6%, -1.7%)	0.0015*	0.8107
other	30	0 (0.0%)	4	0 (0.0%)	0.161 (0.004, 7.242)	0.148 (0.003, 8.409)	NE (NE, NE)	NE	
missing	2	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
Region group									
North-America	21	1 (4.8%)	5	1 (20.0%)	0.238 (0.018, 3.188)	0.200 (0.010, 3.908)	-15.2% (-51.5%, 21.0%)	0.3538	0.9014
Europe	54	0 (0.0%)	10	2 (20.0%)	0.040 (0.002, 0.777)	0.031 (0.001, 0.707)	-20.0% (-44.8%, 4.8%)	0.0223*	
Rest of World	69	0 (0.0%)	9	1 (11.1%)	0.048 (0.002, 1.091)	0.041 (0.002, 1.082)	-11.1% (-31.6%, 9.4%)	0.1154	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05
 NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:04:12

TABLE 11.3.5: Binary Outcome Analysis: Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) - PT Chills - Safety Population

Table page 2 of 3.

	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN				P-val [2] for
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	trt*subgroup interaction
Weight group									
< 65 kg	52	0 (0.0%)	4	2 (50.0%)	0.019 (0.001, 0.341)	0.010 (0.000, 0.256)	-50.0% (-99.0%, -1.0%)	0.0039*	0.1771
>= 65 kg	89	1 (1.1%)	19	2 (10.5%)	0.107 (0.010, 1.118)	0.097 (0.008, 1.126)	-9.4% (-23.4%, 4.6%)	0.0793	
missing	3	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
NIS at baseline group									
< 50	87	1 (1.1%)	17	4 (23.5%)	0.049 (0.006, 0.411)	0.038 (0.004, 0.365)	-22.4% (-42.7%, -2.1%)	0.0023*	0.2653
>=50	57	0 (0.0%)	7	0 (0.0%)	0.138 (0.003, 6.479)	0.130 (0.002, 7.073)	NE (NE, NE)	NE	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	1 (1.0%)	15	4 (26.7%)	0.038 (0.004, 0.313)	0.028 (0.003, 0.271)	-25.7% (-48.1%, -3.2%)	0.0009*	0.1379
no	44	0 (0.0%)	9	0 (0.0%)	0.222 (0.005, 10.543)	0.213 (0.004, 11.448)	NE (NE, NE)	NE	
V30M Mutation group									
yes	85	0 (0.0%)	16	3 (18.8%)	0.028 (0.002, 0.522)	0.023 (0.001, 0.461)	-18.8% (-37.9%, 0.4%)	0.0034*	0.5782
no	59	1 (1.7%)	8	1 (12.5%)	0.136 (0.009, 1.961)	0.121 (0.007, 2.151)	-10.8% (-34.0%, 12.3%)	0.2261	
Disease Stage group									
Stage 1	115	1 (0.9%)	18	4 (22.2%)	0.039 (0.005, 0.331)	0.031 (0.003, 0.294)	-21.4% (-40.6%, -2.1%)	0.0011*	0.3283
Stage 2	29	0 (0.0%)	6	0 (0.0%)	0.233 (0.005, 10.776)	0.220 (0.004, 12.162)	NE (NE, NE)	NE	

Notes:

All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.

[*] p-value <0.05

NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:04:12

TABLE 11.3.5: Binary Outcome Analysis: Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) - PT Chills - Safety Population

Table page 3 of 3.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL									
yes	100	1 (1.0%)	15	4 (26.7%)	0.038 (0.004, 0.313)	0.028 (0.003, 0.271)	-25.7% (-48.1%, -3.2%)	0.0009*	0.1379
no	44	0 (0.0%)	9	0 (0.0%)	0.222 (0.005, 10.543)	0.213 (0.004, 11.448)	NE (NE, NE)	NE	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis									
yes	39	0 (0.0%)	7	0 (0.0%)	0.200 (0.004, 9.359)	0.190 (0.003, 10.335)	NE (NE, NE)	NE	0.2543
no	105	1 (1.0%)	17	4 (23.5%)	0.040 (0.005, 0.341)	0.031 (0.003, 0.301)	-22.6% (-42.8%, -2.3%)	0.0012*	
Cardiomyopathy									
yes	49	0 (0.0%)	9	1 (11.1%)	0.067 (0.003, 1.522)	0.057 (0.002, 1.525)	-11.1% (-31.6%, 9.4%)	0.1552	0.7509
no	95	1 (1.1%)	15	3 (20.0%)	0.053 (0.006, 0.473)	0.043 (0.004, 0.442)	-18.9% (-39.3%, 1.4%)	0.0077*	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05
 NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:04:12

TABLE 11.3.6: Binary Outcome Analysis: Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) - PT Fatigue - Safety Population

Table page 1 of 3.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Overall									
Safety Population	144	0 (0.0%)	24	6 (25.0%)	0.013 (0.001, 0.228)	0.010 (0.001, 0.182)	-25.0% (-42.3%, -7.7%)	<0.0001*	--
Age group									
< 65 years	100	0 (0.0%)	16	5 (31.3%)	0.015 (0.001, 0.264)	0.010 (0.001, 0.200)	-31.3% (-54.0%, -8.5%)	<0.0001*	0.3664
>= 65 years	44	0 (0.0%)	8	1 (12.5%)	0.067 (0.003, 1.509)	0.056 (0.002, 1.512)	-12.5% (-35.4%, 10.4%)	0.1538	
Sex group									
Male	100	0 (0.0%)	16	2 (12.5%)	0.034 (0.002, 0.671)	0.029 (0.001, 0.632)	-12.5% (-28.7%, 3.7%)	0.0180*	0.0613
Female	44	0 (0.0%)	8	4 (50.0%)	0.022 (0.001, 0.378)	0.011 (0.001, 0.244)	-50.0% (-84.6%, -15.4%)	0.0003*	
Race group									
white	112	0 (0.0%)	19	5 (26.3%)	0.016 (0.001, 0.280)	0.012 (0.001, 0.223)	-26.3% (-46.1%, -6.5%)	<0.0001*	0.9231
other	30	0 (0.0%)	4	1 (25.0%)	0.054 (0.003, 1.144)	0.038 (0.001, 1.131)	-25.0% (-67.4%, 17.4%)	0.1176	
missing	2	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
Region group									
North-America	21	0 (0.0%)	5	1 (20.0%)	0.091 (0.004, 1.960)	0.070 (0.002, 2.005)	-20.0% (-55.1%, 15.1%)	0.1923	0.9213
Europe	54	0 (0.0%)	10	3 (30.0%)	0.029 (0.002, 0.515)	0.020 (0.001, 0.419)	-30.0% (-58.4%, -1.6%)	0.0029*	
Rest of World	69	0 (0.0%)	9	2 (22.2%)	0.029 (0.001, 0.553)	0.022 (0.001, 0.493)	-22.2% (-49.4%, 4.9%)	0.0120*	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05
 NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:04:16

TABLE 11.3.6: Binary Outcome Analysis: Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) - PT Fatigue - Safety Population

Table page 2 of 3.

	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN				P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	
Weight group									
< 65 kg	52	0 (0.0%)	4	3 (75.0%)	0.013 (0.001, 0.226)	0.004 (0.000, 0.120)	-75.0% (-100.0%, -32.6%)	0.0001*	0.0238*
>= 65 kg	89	0 (0.0%)	19	2 (10.5%)	0.044 (0.002, 0.890)	0.039 (0.002, 0.850)	-10.5% (-24.3%, 3.3%)	0.0296*	
missing	3	0 (0.0%)	1	1 (100.0%)	NC	NC	NC	NC	
NIS at baseline group									
< 50	87	0 (0.0%)	17	6 (35.3%)	0.016 (0.001, 0.267)	0.010 (0.001, 0.192)	-35.3% (-58.0%, -12.6%)	<0.0001*	0.0817
>=50	57	0 (0.0%)	7	0 (0.0%)	0.138 (0.003, 6.479)	0.130 (0.002, 7.073)	NE (NE, NE)	NE	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	0 (0.0%)	15	5 (33.3%)	0.014 (0.001, 0.248)	0.009 (0.000, 0.184)	-33.3% (-57.2%, -9.5%)	<0.0001*	0.2554
no	44	0 (0.0%)	9	1 (11.1%)	0.074 (0.003, 1.688)	0.064 (0.002, 1.698)	-11.1% (-31.6%, 9.4%)	0.1698	
V30M Mutation group									
yes	85	0 (0.0%)	16	3 (18.8%)	0.028 (0.002, 0.522)	0.023 (0.001, 0.461)	-18.8% (-37.9%, 0.4%)	0.0034*	0.3296
no	59	0 (0.0%)	8	3 (37.5%)	0.021 (0.001, 0.381)	0.013 (0.001, 0.290)	-37.5% (-71.0%, -4.0%)	0.0012*	
Disease Stage group									
Stage 1	115	0 (0.0%)	18	6 (33.3%)	0.013 (0.001, 0.215)	0.008 (0.000, 0.157)	-33.3% (-55.1%, -11.6%)	<0.0001*	0.1221
Stage 2	29	0 (0.0%)	6	0 (0.0%)	0.233 (0.005, 10.776)	0.220 (0.004, 12.162)	NE (NE, NE)	NE	

Notes:
All analyses use unstratified methods.Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively.In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
[*] p-value <0.05
NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:04:16

TABLE 11.3.6: Binary Outcome Analysis: Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) - PT Fatigue - Safety Population

Table page 3 of 3.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL									
yes	100	0 (0.0%)	15	5 (33.3%)	0.014 (0.001, 0.248)	0.009 (0.000, 0.184)	-33.3% (-57.2%, -9.5%)	<0.0001*	0.2554
no	44	0 (0.0%)	9	1 (11.1%)	0.074 (0.003, 1.688)	0.064 (0.002, 1.698)	-11.1% (-31.6%, 9.4%)	0.1698	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis									
yes	39	0 (0.0%)	7	1 (14.3%)	0.067 (0.003, 1.494)	0.055 (0.002, 1.497)	-14.3% (-40.2%, 11.6%)	0.1522	0.5037
no	105	0 (0.0%)	17	5 (29.4%)	0.015 (0.001, 0.267)	0.011 (0.001, 0.207)	-29.4% (-51.1%, -7.8%)	<0.0001*	
Cardiomyopathy									
yes	49	0 (0.0%)	9	1 (11.1%)	0.067 (0.003, 1.522)	0.057 (0.002, 1.525)	-11.1% (-31.6%, 9.4%)	0.1552	0.2576
no	95	0 (0.0%)	15	5 (33.3%)	0.015 (0.001, 0.261)	0.010 (0.001, 0.194)	-33.3% (-57.2%, -9.5%)	<0.0001*	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05
 NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:04:16

TABLE 11.3.7: Binary Outcome Analysis: Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) - PT Injection site bruising - Safety Population

Table page 1 of 3.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Overall									
Safety Population	144	2 (1.4%)	24	5 (20.8%)	0.067 (0.014, 0.324)	0.054 (0.010, 0.295)	-19.4% (-35.8%, -3.1%)	0.0007*	--
Age group									
< 65 years	100	2 (2.0%)	16	1 (6.3%)	0.320 (0.031, 3.328)	0.306 (0.026, 3.587)	-4.3% (-16.4%, 7.9%)	0.3620	0.0106*
>= 65 years	44	0 (0.0%)	8	4 (50.0%)	0.022 (0.001, 0.378)	0.011 (0.001, 0.244)	-50.0% (-84.6%, -15.4%)	0.0003*	
Sex group									
Male	100	2 (2.0%)	16	3 (18.8%)	0.107 (0.019, 0.590)	0.088 (0.013, 0.580)	-16.8% (-36.1%, 2.6%)	0.0184*	0.5781
Female	44	0 (0.0%)	8	2 (25.0%)	0.040 (0.002, 0.765)	0.029 (0.001, 0.679)	-25.0% (-55.0%, 5.0%)	0.0211*	
Race group									
white	112	2 (1.8%)	19	5 (26.3%)	0.068 (0.014, 0.325)	0.051 (0.009, 0.288)	-24.5% (-44.5%, -4.6%)	0.0007*	0.6916
other	30	0 (0.0%)	4	0 (0.0%)	0.161 (0.004, 7.242)	0.148 (0.003, 8.409)	NE (NE, NE)	NE	
missing	2	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
Region group									
North-America	21	1 (4.8%)	5	4 (80.0%)	0.060 (0.008, 0.424)	0.013 (<0.001, 0.244)	-75.2% (-100.0%, -39.0%)	0.0016*	0.0089*
Europe	54	0 (0.0%)	10	0 (0.0%)	0.200 (0.004, 9.551)	0.193 (0.004, 10.261)	NE (NE, NE)	NE	
Rest of World	69	1 (1.4%)	9	1 (11.1%)	0.130 (0.009, 1.909)	0.118 (0.007, 2.069)	-9.7% (-30.4%, 11.1%)	0.2188	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05

NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:04:20

TABLE 11.3.7: Binary Outcome Analysis: Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) - PT Injection site bruising - Safety Population

Table page 2 of 3.

	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN				P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	
Weight group									
< 65 kg	52	0 (0.0%)	4	0 (0.0%)	0.094 (0.002, 4.264)	0.086 (0.002, 4.853)	NE (NE, NE)	NE	0.7268
>= 65 kg	89	2 (2.2%)	19	5 (26.3%)	0.085 (0.018, 0.408)	0.064 (0.011, 0.365)	-24.1% (-44.1%, -4.0%)	0.0017*	
missing	3	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
NIS at baseline group									
< 50	87	2 (2.3%)	17	4 (23.5%)	0.098 (0.019, 0.492)	0.076 (0.013, 0.460)	-21.2% (-41.6%, -0.8%)	0.0062*	0.8359
>=50	57	0 (0.0%)	7	1 (14.3%)	0.046 (0.002, 1.035)	0.038 (0.001, 1.023)	-14.3% (-40.2%, 11.6%)	0.1094	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	1 (1.0%)	15	4 (26.7%)	0.038 (0.004, 0.313)	0.028 (0.003, 0.271)	-25.7% (-48.1%, -3.2%)	0.0009*	0.3205
no	44	1 (2.3%)	9	1 (11.1%)	0.205 (0.014, 2.976)	0.186 (0.011, 3.290)	-8.8% (-29.8%, 12.2%)	0.3135	
V30M Mutation group									
yes	85	2 (2.4%)	16	2 (12.5%)	0.188 (0.029, 1.241)	0.169 (0.022, 1.297)	-10.1% (-26.7%, 6.4%)	0.1170	0.1170
no	59	0 (0.0%)	8	3 (37.5%)	0.021 (0.001, 0.381)	0.013 (0.001, 0.290)	-37.5% (-71.0%, -4.0%)	0.0012*	
Disease Stage group									
Stage 1	115	1 (0.9%)	18	4 (22.2%)	0.039 (0.005, 0.331)	0.031 (0.003, 0.294)	-21.4% (-40.6%, -2.1%)	0.0011*	0.6917
Stage 2	29	1 (3.4%)	6	1 (16.7%)	0.207 (0.015, 2.867)	0.179 (0.010, 3.346)	-13.2% (-43.8%, 17.3%)	0.3176	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05

NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:04:20

TABLE 11.3.7: Binary Outcome Analysis: Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) - PT Injection site bruising - Safety Population

Table page 3 of 3.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL									
yes	100	1 (1.0%)	15	4 (26.7%)	0.038 (0.004, 0.313)	0.028 (0.003, 0.271)	-25.7% (-48.1%, -3.2%)	0.0009*	0.3205
no	44	1 (2.3%)	9	1 (11.1%)	0.205 (0.014, 2.976)	0.186 (0.011, 3.290)	-8.8% (-29.8%, 12.2%)	0.3135	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis									
yes	39	0 (0.0%)	7	2 (28.6%)	0.040 (0.002, 0.757)	0.028 (0.001, 0.659)	-28.6% (-62.0%, 4.9%)	0.0203*	0.4373
no	105	2 (1.9%)	17	3 (17.6%)	0.108 (0.019, 0.599)	0.091 (0.014, 0.590)	-15.7% (-34.1%, 2.6%)	0.0191*	
Cardiomyopathy									
yes	49	0 (0.0%)	9	2 (22.2%)	0.040 (0.002, 0.772)	0.030 (0.001, 0.695)	-22.2% (-49.4%, 4.9%)	0.0218*	0.7302
no	95	2 (2.1%)	15	3 (20.0%)	0.105 (0.019, 0.579)	0.086 (0.013, 0.568)	-17.9% (-38.3%, 2.6%)	0.0177*	

Notes:
All analyses use unstratified methods.Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively.In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
[*] p-value <0.05
NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:04:21

TABLE 11.3.8: Binary Outcome Analysis: Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) - PT Injection site erythema - Safety Population

Table page 1 of 3.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Overall									
Safety Population	144	4 (2.8%)	24	8 (33.3%)	0.083 (0.027, 0.255)	0.057 (0.015, 0.211)	-30.6% (-49.6%, -11.5%)	<0.0001*	--
Age group									
< 65 years	100	3 (3.0%)	16	6 (37.5%)	0.080 (0.022, 0.288)	0.052 (0.011, 0.238)	-34.5% (-58.5%, -10.5%)	0.0002*	0.5525
>= 65 years	44	1 (2.3%)	8	2 (25.0%)	0.091 (0.009, 0.888)	0.070 (0.005, 0.892)	-22.7% (-53.1%, 7.6%)	0.0583	
Sex group									
Male	100	1 (1.0%)	16	3 (18.8%)	0.053 (0.006, 0.482)	0.044 (0.004, 0.453)	-17.8% (-37.0%, 1.5%)	0.0081*	0.0563
Female	44	3 (6.8%)	8	5 (62.5%)	0.109 (0.032, 0.368)	0.044 (0.007, 0.279)	-55.7% (-90.0%, -21.3%)	0.0010*	
Race group									
white	112	4 (3.6%)	19	7 (36.8%)	0.097 (0.031, 0.300)	0.063 (0.016, 0.249)	-33.3% (-55.2%, -11.3%)	0.0001*	0.8506
other	30	0 (0.0%)	4	1 (25.0%)	0.054 (0.003, 1.144)	0.038 (0.001, 1.131)	-25.0% (-67.4%, 17.4%)	0.1176	
missing	2	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
Region group									
North-America	21	3 (14.3%)	5	2 (40.0%)	0.357 (0.080, 1.601)	0.250 (0.029, 2.183)	-25.7% (-71.2%, 19.8%)	0.2357	0.9612
Europe	54	1 (1.9%)	10	3 (30.0%)	0.062 (0.007, 0.535)	0.044 (0.004, 0.484)	-28.1% (-56.8%, 0.5%)	0.0105*	
Rest of World	69	0 (0.0%)	9	3 (33.3%)	0.020 (0.001, 0.367)	0.013 (0.001, 0.288)	-33.3% (-64.1%, -2.5%)	0.0011*	

Notes:
All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
[*] p-value <0.05

NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:04:24

TABLE 11.3.8: Binary Outcome Analysis: Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) - PT Injection site erythema - Safety Population

Table page 2 of 3.

	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN				P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	
Weight group									
< 65 kg	52	0 (0.0%)	4	0 (0.0%)	0.094 (0.002, 4.264)	0.086 (0.002, 4.853)	NE (NE, NE)	NE	0.3662
>= 65 kg	89	4 (4.5%)	19	8 (42.1%)	0.107 (0.036, 0.319)	0.065 (0.017, 0.251)	-37.6% (-60.2%, -15.0%)	<0.0001*	
missing	3	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
NIS at baseline group									
< 50	87	3 (3.4%)	17	8 (47.1%)	0.073 (0.022, 0.248)	0.040 (0.009, 0.179)	-43.6% (-67.6%, -19.6%)	<0.0001*	0.0310*
>=50	57	1 (1.8%)	7	0 (0.0%)	0.414 (0.018, 9.316)	0.398 (0.015, 10.690)	1.8% (-1.7%, 5.2%)	1.0000	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	1 (1.0%)	15	5 (33.3%)	0.030 (0.004, 0.239)	0.020 (0.002, 0.190)	-32.3% (-56.3%, -8.4%)	0.0001*	0.8426
no	44	3 (6.8%)	9	3 (33.3%)	0.205 (0.049, 0.855)	0.146 (0.024, 0.899)	-26.5% (-58.2%, 5.2%)	0.0539	
V30M Mutation group									
yes	85	2 (2.4%)	16	5 (31.3%)	0.075 (0.016, 0.355)	0.053 (0.009, 0.307)	-28.9% (-51.8%, -6.0%)	0.0009*	0.7882
no	59	2 (3.4%)	8	3 (37.5%)	0.090 (0.018, 0.461)	0.058 (0.008, 0.436)	-34.1% (-68.0%, -0.2%)	0.0104*	
Disease Stage group									
Stage 1	115	4 (3.5%)	18	8 (44.4%)	0.078 (0.026, 0.233)	0.045 (0.012, 0.176)	-41.0% (-64.2%, -17.8%)	<0.0001*	0.0618
Stage 2	29	0 (0.0%)	6	0 (0.0%)	0.233 (0.005, 10.776)	0.220 (0.004, 12.162)	NE (NE, NE)	NE	

Notes:
All analyses use unstratified methods.Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively.In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
[*] p-value <0.05
NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:04:24

TABLE 11.3.8: Binary Outcome Analysis: Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) - PT Injection site erythema - Safety Population

Table page 3 of 3.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL									
yes	100	1 (1.0%)	15	5 (33.3%)	0.030 (0.004, 0.239)	0.020 (0.002, 0.190)	-32.3% (-56.3%, -8.4%)	0.0001*	0.8426
no	44	3 (6.8%)	9	3 (33.3%)	0.205 (0.049, 0.855)	0.146 (0.024, 0.899)	-26.5% (-58.2%, 5.2%)	0.0539	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis									
yes	39	0 (0.0%)	7	2 (28.6%)	0.040 (0.002, 0.757)	0.028 (0.001, 0.659)	-28.6% (-62.0%, 4.9%)	0.0203*	0.9094
no	105	4 (3.8%)	17	6 (35.3%)	0.108 (0.034, 0.343)	0.073 (0.018, 0.297)	-31.5% (-54.5%, -8.5%)	0.0005*	
Cardiomyopathy									
yes	49	0 (0.0%)	9	3 (33.3%)	0.029 (0.002, 0.511)	0.019 (0.001, 0.406)	-33.3% (-64.1%, -2.5%)	0.0027*	0.8427
no	95	4 (4.2%)	15	5 (33.3%)	0.126 (0.038, 0.418)	0.088 (0.020, 0.382)	-29.1% (-53.3%, -4.9%)	0.0022*	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05
 NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:04:25

TABLE 11.3.9: Binary Outcome Analysis: Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) - PT Injection site swelling - Safety Population

Table page 1 of 3.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Overall									
Safety Population	144	0 (0.0%)	24	3 (12.5%)	0.025 (0.001, 0.462)	0.021 (0.001, 0.426)	-12.5% (-25.7%, 0.7%)	0.0026*	--
Age group									
< 65 years	100	0 (0.0%)	16	2 (12.5%)	0.034 (0.002, 0.671)	0.029 (0.001, 0.632)	-12.5% (-28.7%, 3.7%)	0.0180*	0.9241
>= 65 years	44	0 (0.0%)	8	1 (12.5%)	0.067 (0.003, 1.509)	0.056 (0.002, 1.512)	-12.5% (-35.4%, 10.4%)	0.1538	
Sex group									
Male	100	0 (0.0%)	16	0 (0.0%)	0.168 (0.003, 8.201)	0.164 (0.003, 8.564)	NE (NE, NE)	NE	0.0185*
Female	44	0 (0.0%)	8	3 (37.5%)	0.029 (0.002, 0.507)	0.018 (0.001, 0.389)	-37.5% (-71.0%, -4.0%)	0.0025*	
Race group									
white	112	0 (0.0%)	19	3 (15.8%)	0.025 (0.001, 0.471)	0.021 (0.001, 0.424)	-15.8% (-32.2%, 0.6%)	0.0026*	0.8855
other	30	0 (0.0%)	4	0 (0.0%)	0.161 (0.004, 7.242)	0.148 (0.003, 8.409)	NE (NE, NE)	NE	
missing	2	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
Region group									
North-America	21	0 (0.0%)	5	1 (20.0%)	0.091 (0.004, 1.960)	0.070 (0.002, 2.005)	-20.0% (-55.1%, 15.1%)	0.1923	0.3343
Europe	54	0 (0.0%)	10	0 (0.0%)	0.200 (0.004, 9.551)	0.193 (0.004, 10.261)	NE (NE, NE)	NE	
Rest of World	69	0 (0.0%)	9	2 (22.2%)	0.029 (0.001, 0.553)	0.022 (0.001, 0.493)	-22.2% (-49.4%, 4.9%)	0.0120*	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05

NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:04:28

TABLE 11.3.9: Binary Outcome Analysis: Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) - PT Injection site swelling - Safety Population

Table page 2 of 3.

	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN				P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	
Weight group									
< 65 kg	52	0 (0.0%)	4	1 (25.0%)	0.031 (0.001, 0.675)	0.022 (0.001, 0.652)	-25.0% (-67.4%, 17.4%)	0.0714	0.6816
>= 65 kg	89	0 (0.0%)	19	2 (10.5%)	0.044 (0.002, 0.890)	0.039 (0.002, 0.850)	-10.5% (-24.3%, 3.3%)	0.0296*	
missing	3	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
NIS at baseline group									
< 50	87	0 (0.0%)	17	3 (17.6%)	0.029 (0.002, 0.542)	0.024 (0.001, 0.483)	-17.6% (-35.8%, 0.5%)	0.0037*	0.3499
>=50	57	0 (0.0%)	7	0 (0.0%)	0.138 (0.003, 6.479)	0.130 (0.002, 7.073)	NE (NE, NE)	NE	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	0 (0.0%)	15	3 (20.0%)	0.023 (0.001, 0.418)	0.018 (0.001, 0.364)	-20.0% (-40.2%, 0.2%)	0.0018*	0.2037
no	44	0 (0.0%)	9	0 (0.0%)	0.222 (0.005, 10.543)	0.213 (0.004, 11.448)	NE (NE, NE)	NE	
V30M Mutation group									
yes	85	0 (0.0%)	16	2 (12.5%)	0.040 (0.002, 0.787)	0.034 (0.002, 0.743)	-12.5% (-28.7%, 3.7%)	0.0238*	0.9074
no	59	0 (0.0%)	8	1 (12.5%)	0.050 (0.002, 1.136)	0.042 (0.002, 1.127)	-12.5% (-35.4%, 10.4%)	0.1194	
Disease Stage group									
Stage 1	115	0 (0.0%)	18	3 (16.7%)	0.023 (0.001, 0.435)	0.019 (0.001, 0.389)	-16.7% (-33.9%, 0.5%)	0.0021*	0.4178
Stage 2	29	0 (0.0%)	6	0 (0.0%)	0.233 (0.005, 10.776)	0.220 (0.004, 12.162)	NE (NE, NE)	NE	

Notes:
 All analyses use unstratified methods.Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively.In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05

NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:04:29

TABLE 11.3.9: Binary Outcome Analysis: Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) - PT Injection site swelling - Safety Population

Table page 3 of 3.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL									
yes	100	0 (0.0%)	15	3 (20.0%)	0.023 (0.001, 0.418)	0.018 (0.001, 0.364)	-20.0% (-40.2%, 0.2%)	0.0018*	0.2037
no	44	0 (0.0%)	9	0 (0.0%)	0.222 (0.005, 10.543)	0.213 (0.004, 11.448)	NE (NE, NE)	NE	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis									
yes	39	0 (0.0%)	7	0 (0.0%)	0.200 (0.004, 9.359)	0.190 (0.003, 10.335)	NE (NE, NE)	NE	0.3380
no	105	0 (0.0%)	17	3 (17.6%)	0.024 (0.001, 0.450)	0.020 (0.001, 0.400)	-17.6% (-35.8%, 0.5%)	0.0023*	
Cardiomyopathy									
yes	49	0 (0.0%)	9	0 (0.0%)	0.200 (0.004, 9.500)	0.192 (0.004, 10.281)	NE (NE, NE)	NE	0.2061
no	95	0 (0.0%)	15	3 (20.0%)	0.024 (0.001, 0.439)	0.019 (0.001, 0.384)	-20.0% (-40.2%, 0.2%)	0.0021*	

Notes:
All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
[*] p-value <0.05
NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:04:29

TABLE 11.3.10: Binary Outcome Analysis: Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) - PT Pyrexia - Safety Population

Table page 1 of 3.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Overall									
Safety Population	144	2 (1.4%)	24	5 (20.8%)	0.067 (0.014, 0.324)	0.054 (0.010, 0.295)	-19.4% (-35.8%, -3.1%)	0.0007*	--
Age group									
< 65 years	100	2 (2.0%)	16	3 (18.8%)	0.107 (0.019, 0.590)	0.088 (0.013, 0.580)	-16.8% (-36.1%, 2.6%)	0.0184*	0.5781
>= 65 years	44	0 (0.0%)	8	2 (25.0%)	0.040 (0.002, 0.765)	0.029 (0.001, 0.679)	-25.0% (-55.0%, 5.0%)	0.0211*	
Sex group									
Male	100	2 (2.0%)	16	3 (18.8%)	0.107 (0.019, 0.590)	0.088 (0.013, 0.580)	-16.8% (-36.1%, 2.6%)	0.0184*	0.5781
Female	44	0 (0.0%)	8	2 (25.0%)	0.040 (0.002, 0.765)	0.029 (0.001, 0.679)	-25.0% (-55.0%, 5.0%)	0.0211*	
Race group									
white	112	2 (1.8%)	19	3 (15.8%)	0.113 (0.020, 0.633)	0.097 (0.015, 0.626)	-14.0% (-30.6%, 2.6%)	0.0217*	0.3023
other	30	0 (0.0%)	4	2 (50.0%)	0.032 (0.002, 0.578)	0.016 (0.001, 0.444)	-50.0% (-99.0%, -1.0%)	0.0107*	
missing	2	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
Region group									
North-America	21	0 (0.0%)	5	1 (20.0%)	0.091 (0.004, 1.960)	0.070 (0.002, 2.005)	-20.0% (-55.1%, 15.1%)	0.1923	0.9761
Europe	54	1 (1.9%)	10	2 (20.0%)	0.093 (0.009, 0.927)	0.075 (0.006, 0.931)	-18.1% (-43.2%, 6.9%)	0.0612	
Rest of World	69	1 (1.4%)	9	2 (22.2%)	0.065 (0.007, 0.649)	0.051 (0.004, 0.642)	-20.8% (-48.1%, 6.5%)	0.0338*	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05

NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:04:32

TABLE 11.3.10: Binary Outcome Analysis: Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) - PT Pyrexia - Safety Population

Table page 2 of 3.

	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN				P-val [2] for
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	trt*subgroup interaction
Weight group									
< 65 kg	52	0 (0.0%)	4	1 (25.0%)	0.031 (0.001, 0.675)	0.022 (0.001, 0.652)	-25.0% (-67.4%, 17.4%)	0.0714	0.8844
>= 65 kg	89	2 (2.2%)	19	4 (21.1%)	0.107 (0.021, 0.541)	0.086 (0.014, 0.513)	-18.8% (-37.4%, -0.2%)	0.0085*	
missing	3	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
NIS at baseline group									
< 50	87	2 (2.3%)	17	4 (23.5%)	0.098 (0.019, 0.492)	0.076 (0.013, 0.460)	-21.2% (-41.6%, -0.8%)	0.0062*	0.8359
>=50	57	0 (0.0%)	7	1 (14.3%)	0.046 (0.002, 1.035)	0.038 (0.001, 1.023)	-14.3% (-40.2%, 11.6%)	0.1094	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	1 (1.0%)	15	2 (13.3%)	0.075 (0.007, 0.777)	0.066 (0.006, 0.776)	-12.3% (-29.6%, 5.0%)	0.0444*	0.2788
no	44	1 (2.3%)	9	3 (33.3%)	0.068 (0.008, 0.583)	0.047 (0.004, 0.523)	-31.1% (-62.2%, 0.1%)	0.0131*	
V30M Mutation group									
yes	85	1 (1.2%)	16	2 (12.5%)	0.094 (0.009, 0.977)	0.083 (0.007, 0.982)	-11.3% (-27.7%, 5.0%)	0.0646	0.1752
no	59	1 (1.7%)	8	3 (37.5%)	0.045 (0.005, 0.384)	0.029 (0.003, 0.330)	-35.8% (-69.5%, -2.1%)	0.0044*	
Disease Stage group									
Stage 1	115	2 (1.7%)	18	4 (22.2%)	0.078 (0.015, 0.397)	0.062 (0.010, 0.370)	-20.5% (-39.8%, -1.1%)	0.0031*	0.9683
Stage 2	29	0 (0.0%)	6	1 (16.7%)	0.078 (0.004, 1.715)	0.062 (0.002, 1.732)	-16.7% (-46.5%, 13.2%)	0.1714	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05

NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:04:33

TABLE 11.3.10: Binary Outcome Analysis: Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) - PT Pyrexia - Safety Population

Table page 3 of 3.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL									
yes	100	1 (1.0%)	15	2 (13.3%)	0.075 (0.007, 0.777)	0.066 (0.006, 0.776)	-12.3% (-29.6%, 5.0%)	0.0444*	0.2788
no	44	1 (2.3%)	9	3 (33.3%)	0.068 (0.008, 0.583)	0.047 (0.004, 0.523)	-31.1% (-62.2%, 0.1%)	0.0131*	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis									
yes	39	0 (0.0%)	7	2 (28.6%)	0.040 (0.002, 0.757)	0.028 (0.001, 0.659)	-28.6% (-62.0%, 4.9%)	0.0203*	0.4373
no	105	2 (1.9%)	17	3 (17.6%)	0.108 (0.019, 0.599)	0.091 (0.014, 0.590)	-15.7% (-34.1%, 2.6%)	0.0191*	
Cardiomyopathy									
yes	49	0 (0.0%)	9	2 (22.2%)	0.040 (0.002, 0.772)	0.030 (0.001, 0.695)	-22.2% (-49.4%, 4.9%)	0.0218*	0.7302
no	95	2 (2.1%)	15	3 (20.0%)	0.105 (0.019, 0.579)	0.086 (0.013, 0.568)	-17.9% (-38.3%, 2.6%)	0.0177*	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05
 NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:04:33

TABLE 11.3.11: Binary Outcome Analysis: Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) - SOC Injury, poisoning and procedural complications - Safety Population
Table page 1 of 3.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Overall									
Safety Population	144	3 (2.1%)	24	4 (16.7%)	0.125 (0.030, 0.524)	0.106 (0.022, 0.511)	-14.6% (-29.7%, 0.5%)	0.0085*	--
Age group									
< 65 years	100	2 (2.0%)	16	1 (6.3%)	0.320 (0.031, 3.328)	0.306 (0.026, 3.587)	-4.3% (-16.4%, 7.9%)	0.3620	0.0642
>= 65 years	44	1 (2.3%)	8	3 (37.5%)	0.061 (0.007, 0.512)	0.039 (0.003, 0.447)	-35.2% (-69.1%, -1.4%)	0.0094*	
Sex group									
Male	100	1 (1.0%)	16	3 (18.8%)	0.053 (0.006, 0.482)	0.044 (0.004, 0.453)	-17.8% (-37.0%, 1.5%)	0.0081*	0.5707
Female	44	2 (4.5%)	8	1 (12.5%)	0.364 (0.037, 3.552)	0.333 (0.027, 4.186)	-8.0% (-31.7%, 15.8%)	0.4007	
Race group									
white	112	3 (2.7%)	19	3 (15.8%)	0.170 (0.037, 0.779)	0.147 (0.027, 0.791)	-13.1% (-29.8%, 3.6%)	0.0394*	0.7541
other	30	0 (0.0%)	4	1 (25.0%)	0.054 (0.003, 1.144)	0.038 (0.001, 1.131)	-25.0% (-67.4%, 17.4%)	0.1176	
missing	2	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
Region group									
North-America	21	0 (0.0%)	5	1 (20.0%)	0.091 (0.004, 1.960)	0.070 (0.002, 2.005)	-20.0% (-55.1%, 15.1%)	0.1923	0.6504
Europe	54	0 (0.0%)	10	2 (20.0%)	0.040 (0.002, 0.777)	0.031 (0.001, 0.707)	-20.0% (-44.8%, 4.8%)	0.0223*	
Rest of World	69	3 (4.3%)	9	1 (11.1%)	0.391 (0.045, 3.373)	0.364 (0.034, 3.926)	-6.8% (-27.9%, 14.3%)	0.3939	

Notes:
All analyses use unstratified methods.Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively.In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
[*] p-value <0.05
NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:04:37

TABLE 11.3.11: Binary Outcome Analysis: Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) - SOC Injury, poisoning and procedural complications - Safety Population
Table page 2 of 3.

	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN				P-val [2] for
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	trt*subgroup interaction
Weight group									
< 65 kg	52	0 (0.0%)	4	0 (0.0%)	0.094 (0.002, 4.264)	0.086 (0.002, 4.853)	NE (NE, NE)	NE	0.7274
>= 65 kg	89	2 (2.2%)	19	4 (21.1%)	0.107 (0.021, 0.541)	0.086 (0.014, 0.513)	-18.8% (-37.4%, -0.2%)	0.0085*	
missing	3	1 (33.3%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
NIS at baseline group									
< 50	87	0 (0.0%)	17	1 (5.9%)	0.068 (0.003, 1.607)	0.063 (0.002, 1.611)	-5.9% (-17.1%, 5.3%)	0.1635	0.0983
>=50	57	3 (5.3%)	7	3 (42.9%)	0.123 (0.030, 0.495)	0.074 (0.011, 0.493)	-37.6% (-74.7%, -0.5%)	0.0144*	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	2 (2.0%)	15	2 (13.3%)	0.150 (0.023, 0.986)	0.133 (0.017, 1.024)	-11.3% (-28.8%, 6.1%)	0.0820	0.5907
no	44	1 (2.3%)	9	2 (22.2%)	0.102 (0.010, 1.011)	0.081 (0.006, 1.022)	-19.9% (-47.5%, 7.6%)	0.0712	
V30M Mutation group									
yes	85	3 (3.5%)	16	2 (12.5%)	0.282 (0.051, 1.557)	0.256 (0.039, 1.673)	-9.0% (-25.6%, 7.7%)	0.1769	0.2834
no	59	0 (0.0%)	8	2 (25.0%)	0.030 (0.002, 0.576)	0.022 (0.001, 0.506)	-25.0% (-55.0%, 5.0%)	0.0127*	
Disease Stage group									
Stage 1	115	2 (1.7%)	18	2 (11.1%)	0.157 (0.024, 1.042)	0.142 (0.019, 1.077)	-9.4% (-24.1%, 5.3%)	0.0883	0.2764
Stage 2	29	1 (3.4%)	6	2 (33.3%)	0.103 (0.011, 0.966)	0.071 (0.005, 0.980)	-29.9% (-68.2%, 8.4%)	0.0695	

Notes:
All analyses use unstratified methods.Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively.In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
[*] p-value <0.05
NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:04:37

TABLE 11.3.11: Binary Outcome Analysis: Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) - SOC Injury, poisoning and procedural complications - Safety Population
Table page 3 of 3.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL									
yes	100	2 (2.0%)	15	2 (13.3%)	0.150 (0.023, 0.986)	0.133 (0.017, 1.024)	-11.3% (-28.8%, 6.1%)	0.0820	0.5907
no	44	1 (2.3%)	9	2 (22.2%)	0.102 (0.010, 1.011)	0.081 (0.006, 1.022)	-19.9% (-47.5%, 7.6%)	0.0712	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis									
yes	39	0 (0.0%)	7	1 (14.3%)	0.067 (0.003, 1.494)	0.055 (0.002, 1.497)	-14.3% (-40.2%, 11.6%)	0.1522	0.8821
no	105	3 (2.9%)	17	3 (17.6%)	0.162 (0.036, 0.737)	0.137 (0.025, 0.748)	-14.8% (-33.2%, 3.6%)	0.0349*	
Cardiomyopathy									
yes	49	0 (0.0%)	9	2 (22.2%)	0.040 (0.002, 0.772)	0.030 (0.001, 0.695)	-22.2% (-49.4%, 4.9%)	0.0218*	0.3972
no	95	3 (3.2%)	15	2 (13.3%)	0.237 (0.043, 1.302)	0.212 (0.032, 1.391)	-10.2% (-27.7%, 7.4%)	0.1364	

Notes:
All analyses use unstratified methods.Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively.In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
[*] p-value <0.05
NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:04:37

TABLE 11.3.12: Binary Outcome Analysis: Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) - SOC Investigations - Safety Population

Table page 1 of 3.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Overall									
Safety Population	144	21 (14.6%)	24	9 (37.5%)	0.389 (0.203, 0.745)	0.285 (0.110, 0.734)	-22.9% (-43.1%, -2.7%)	0.0172*	--
Age group									
< 65 years	100	18 (18.0%)	16	6 (37.5%)	0.480 (0.225, 1.025)	0.366 (0.118, 1.136)	-19.5% (-44.4%, 5.4%)	0.0960	0.7007
>= 65 years	44	3 (6.8%)	8	3 (37.5%)	0.182 (0.044, 0.746)	0.122 (0.019, 0.776)	-30.7% (-65.0%, 3.7%)	0.0398*	
Sex group									
Male	100	15 (15.0%)	16	6 (37.5%)	0.400 (0.182, 0.878)	0.294 (0.093, 0.930)	-22.5% (-47.2%, 2.2%)	0.0410*	0.9629
Female	44	6 (13.6%)	8	3 (37.5%)	0.364 (0.114, 1.164)	0.263 (0.050, 1.398)	-23.9% (-58.9%, 11.2%)	0.1303	
Race group									
white	112	17 (15.2%)	19	7 (36.8%)	0.412 (0.198, 0.858)	0.307 (0.106, 0.890)	-21.7% (-44.3%, 1.0%)	0.0477*	0.8005
other	30	4 (13.3%)	4	2 (50.0%)	0.267 (0.070, 1.017)	0.154 (0.017, 1.423)	-36.7% (-87.2%, 13.8%)	0.1347	
missing	2	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
Region group									
North-America	21	3 (14.3%)	5	3 (60.0%)	0.238 (0.067, 0.847)	0.111 (0.013, 0.970)	-45.7% (-91.2%, -0.2%)	0.0624	0.3853
Europe	54	5 (9.3%)	10	2 (20.0%)	0.463 (0.104, 2.064)	0.408 (0.067, 2.474)	-10.7% (-36.7%, 15.2%)	0.2992	
Rest of World	69	13 (18.8%)	9	4 (44.4%)	0.424 (0.176, 1.021)	0.290 (0.068, 1.233)	-25.6% (-59.4%, 8.1%)	0.0980	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05

NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:04:41

TABLE 11.3.12: Binary Outcome Analysis: Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) - SOC Investigations - Safety Population

Table page 2 of 3.

	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN				P-val [2] for
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	trt*subgroup interaction
Weight group									
< 65 kg	52	7 (13.5%)	4	2 (50.0%)	0.269 (0.081, 0.892)	0.156 (0.019, 1.290)	-36.5% (-86.4%, 13.3%)	0.1170	0.6473
>= 65 kg	89	13 (14.6%)	19	7 (36.8%)	0.396 (0.183, 0.860)	0.293 (0.097, 0.883)	-22.2% (-45.1%, 0.7%)	0.0451*	
missing	3	1 (33.3%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
NIS at baseline group									
< 50	87	12 (13.8%)	17	7 (41.2%)	0.335 (0.155, 0.726)	0.229 (0.073, 0.716)	-27.4% (-51.9%, -2.9%)	0.0141*	0.5220
>=50	57	9 (15.8%)	7	2 (28.6%)	0.553 (0.148, 2.060)	0.469 (0.078, 2.801)	-12.8% (-47.6%, 22.0%)	0.5935	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	15 (15.0%)	15	7 (46.7%)	0.321 (0.157, 0.657)	0.202 (0.064, 0.639)	-31.7% (-57.9%, -5.5%)	0.0087*	0.2516
no	44	6 (13.6%)	9	2 (22.2%)	0.614 (0.147, 2.566)	0.553 (0.092, 3.316)	-8.6% (-37.6%, 20.4%)	0.6109	
V30M Mutation group									
yes	85	17 (20.0%)	16	6 (37.5%)	0.533 (0.249, 1.143)	0.417 (0.133, 1.307)	-17.5% (-42.7%, 7.7%)	0.1897	0.6448
no	59	4 (6.8%)	8	3 (37.5%)	0.181 (0.049, 0.665)	0.121 (0.021, 0.701)	-30.7% (-64.9%, 3.4%)	0.0320*	
Disease Stage group									
Stage 1	115	19 (16.5%)	18	7 (38.9%)	0.425 (0.209, 0.864)	0.311 (0.107, 0.905)	-22.4% (-45.9%, 1.2%)	0.0488*	0.9494
Stage 2	29	2 (6.9%)	6	2 (33.3%)	0.207 (0.036, 1.193)	0.148 (0.016, 1.369)	-26.4% (-65.3%, 12.4%)	0.1277	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05
 NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:04:41

TABLE 11.3.12: Binary Outcome Analysis: Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) - SOC Investigations - Safety Population

Table page 3 of 3.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL									
yes	100	15 (15.0%)	15	7 (46.7%)	0.321 (0.157, 0.657)	0.202 (0.064, 0.639)	-31.7% (-57.9%, -5.5%)	0.0087*	0.2516
no	44	6 (13.6%)	9	2 (22.2%)	0.614 (0.147, 2.566)	0.553 (0.092, 3.316)	-8.6% (-37.6%, 20.4%)	0.6109	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis									
yes	39	2 (5.1%)	7	3 (42.9%)	0.120 (0.024, 0.592)	0.072 (0.009, 0.568)	-37.7% (-75.0%, -0.4%)	0.0199*	0.4394
no	105	19 (18.1%)	17	6 (35.3%)	0.513 (0.239, 1.098)	0.405 (0.133, 1.231)	-17.2% (-41.1%, 6.7%)	0.1142	
Cardiomyopathy									
yes	49	3 (6.1%)	9	4 (44.4%)	0.138 (0.037, 0.514)	0.082 (0.014, 0.473)	-38.3% (-71.5%, -5.2%)	0.0082*	0.3263
no	95	18 (18.9%)	15	5 (33.3%)	0.568 (0.248, 1.301)	0.468 (0.142, 1.537)	-14.4% (-39.5%, 10.7%)	0.3017	

Notes:
 All analyses use unstratified methods.Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively.In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05
 NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:04:41

TABLE 11.3.13: Binary Outcome Analysis: Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) - PT Decreased appetite - Safety Population

Table page 1 of 3.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Overall									
Safety Population	144	0 (0.0%)	24	3 (12.5%)	0.025 (0.001, 0.462)	0.021 (0.001, 0.426)	-12.5% (-25.7%, 0.7%)	0.0026*	--
Age group									
< 65 years	100	0 (0.0%)	16	3 (18.8%)	0.024 (0.001, 0.445)	0.019 (0.001, 0.392)	-18.8% (-37.9%, 0.4%)	0.0022*	0.2659
>= 65 years	44	0 (0.0%)	8	0 (0.0%)	0.200 (0.004, 9.437)	0.191 (0.004, 10.304)	NE (NE, NE)	NE	
Sex group									
Male	100	0 (0.0%)	16	0 (0.0%)	0.168 (0.003, 8.201)	0.164 (0.003, 8.564)	NE (NE, NE)	NE	0.0185*
Female	44	0 (0.0%)	8	3 (37.5%)	0.029 (0.002, 0.507)	0.018 (0.001, 0.389)	-37.5% (-71.0%, -4.0%)	0.0025*	
Race group									
white	112	0 (0.0%)	19	3 (15.8%)	0.025 (0.001, 0.471)	0.021 (0.001, 0.424)	-15.8% (-32.2%, 0.6%)	0.0026*	0.8855
other	30	0 (0.0%)	4	0 (0.0%)	0.161 (0.004, 7.242)	0.148 (0.003, 8.409)	NE (NE, NE)	NE	
missing	2	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
Region group									
North-America	21	0 (0.0%)	5	0 (0.0%)	0.273 (0.006, 12.370)	0.256 (0.005, 14.396)	NE (NE, NE)	NE	0.6153
Europe	54	0 (0.0%)	10	1 (10.0%)	0.067 (0.003, 1.532)	0.058 (0.002, 1.535)	-10.0% (-28.6%, 8.6%)	0.1563	
Rest of World	69	0 (0.0%)	9	2 (22.2%)	0.029 (0.001, 0.553)	0.022 (0.001, 0.493)	-22.2% (-49.4%, 4.9%)	0.0120*	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05

NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:04:45

TABLE 11.3.13: Binary Outcome Analysis: Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) - PT Decreased appetite - Safety Population

Table page 2 of 3.

	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN				P-val [2] for
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	trt*subgroup interaction
Weight group									
< 65 kg	52	0 (0.0%)	4	2 (50.0%)	0.019 (0.001, 0.341)	0.010 (0.000, 0.256)	-50.0% (-99.0%, -1.0%)	0.0039*	0.1173
>= 65 kg	89	0 (0.0%)	19	1 (5.3%)	0.074 (0.003, 1.752)	0.069 (0.003, 1.758)	-5.3% (-15.3%, 4.8%)	0.1759	
missing	3	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
NIS at baseline group									
< 50	87	0 (0.0%)	17	3 (17.6%)	0.029 (0.002, 0.542)	0.024 (0.001, 0.483)	-17.6% (-35.8%, 0.5%)	0.0037*	0.3499
>=50	57	0 (0.0%)	7	0 (0.0%)	0.138 (0.003, 6.479)	0.130 (0.002, 7.073)	NE (NE, NE)	NE	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	0 (0.0%)	15	3 (20.0%)	0.023 (0.001, 0.418)	0.018 (0.001, 0.364)	-20.0% (-40.2%, 0.2%)	0.0018*	0.2037
no	44	0 (0.0%)	9	0 (0.0%)	0.222 (0.005, 10.543)	0.213 (0.004, 11.448)	NE (NE, NE)	NE	
V30M Mutation group									
yes	85	0 (0.0%)	16	3 (18.8%)	0.028 (0.002, 0.522)	0.023 (0.001, 0.461)	-18.8% (-37.9%, 0.4%)	0.0034*	0.2737
no	59	0 (0.0%)	8	0 (0.0%)	0.150 (0.003, 7.097)	0.143 (0.003, 7.686)	NE (NE, NE)	NE	
Disease Stage group									
Stage 1	115	0 (0.0%)	18	3 (16.7%)	0.023 (0.001, 0.435)	0.019 (0.001, 0.389)	-16.7% (-33.9%, 0.5%)	0.0021*	0.4178
Stage 2	29	0 (0.0%)	6	0 (0.0%)	0.233 (0.005, 10.776)	0.220 (0.004, 12.162)	NE (NE, NE)	NE	

Notes:
All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
[*] p-value <0.05

NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:04:45

TABLE 11.3.13: Binary Outcome Analysis: Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) - PT Decreased appetite - Safety Population

Table page 3 of 3.

EPLONTERSEN			INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL									
yes	100	0 (0.0%)	15	3 (20.0%)	0.023 (0.001, 0.418)	0.018 (0.001, 0.364)	-20.0% (-40.2%, 0.2%)	0.0018*	0.2037
no	44	0 (0.0%)	9	0 (0.0%)	0.222 (0.005, 10.543)	0.213 (0.004, 11.448)	NE (NE, NE)	NE	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis									
yes	39	0 (0.0%)	7	0 (0.0%)	0.200 (0.004, 9.359)	0.190 (0.003, 10.335)	NE (NE, NE)	NE	0.3380
no	105	0 (0.0%)	17	3 (17.6%)	0.024 (0.001, 0.450)	0.020 (0.001, 0.400)	-17.6% (-35.8%, 0.5%)	0.0023*	
Cardiomyopathy									
yes	49	0 (0.0%)	9	0 (0.0%)	0.200 (0.004, 9.500)	0.192 (0.004, 10.281)	NE (NE, NE)	NE	0.2061
no	95	0 (0.0%)	15	3 (20.0%)	0.024 (0.001, 0.439)	0.019 (0.001, 0.384)	-20.0% (-40.2%, 0.2%)	0.0021*	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05
 NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:04:45

TABLE 11.3.14: Binary Outcome Analysis: Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) - SOC Musculoskeletal and connective tissue disorders - Safety Population
Table page 1 of 3.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Overall									
Safety Population	144	12 (8.3%)	24	14 (58.3%)	0.143 (0.075, 0.271)	0.065 (0.024, 0.177)	-50.0% (-70.2%, -29.8%)	<0.0001*	--
Age group									
< 65 years	100	6 (6.0%)	16	8 (50.0%)	0.120 (0.048, 0.300)	0.064 (0.018, 0.230)	-44.0% (-68.9%, -19.1%)	<0.0001*	0.3056
>= 65 years	44	6 (13.6%)	8	6 (75.0%)	0.182 (0.078, 0.423)	0.053 (0.009, 0.324)	-61.4% (-93.0%, -29.7%)	0.0010*	
Sex group									
Male	100	7 (7.0%)	16	8 (50.0%)	0.140 (0.059, 0.333)	0.075 (0.022, 0.261)	-43.0% (-68.0%, -18.0%)	<0.0001*	0.2739
Female	44	5 (11.4%)	8	6 (75.0%)	0.152 (0.061, 0.379)	0.043 (0.007, 0.272)	-63.6% (-95.1%, -32.2%)	0.0005*	
Race group									
white	112	11 (9.8%)	19	11 (57.9%)	0.170 (0.086, 0.335)	0.079 (0.026, 0.239)	-48.1% (-70.9%, -25.2%)	<0.0001*	0.9062
other	30	1 (3.3%)	4	2 (50.0%)	0.067 (0.008, 0.579)	0.034 (0.002, 0.565)	-46.7% (-96.1%, 2.8%)	0.0307*	
missing	2	0 (0.0%)	1	1 (100.0%)	NC	NC	NC	NC	
Region group									
North-America	21	4 (19.0%)	5	3 (60.0%)	0.317 (0.102, 0.988)	0.157 (0.019, 1.274)	-41.0% (-87.1%, 5.2%)	0.1014	0.9858
Europe	54	5 (9.3%)	10	6 (60.0%)	0.154 (0.058, 0.410)	0.068 (0.014, 0.325)	-50.7% (-82.1%, -19.4%)	0.0009*	
Rest of World	69	3 (4.3%)	9	5 (55.6%)	0.078 (0.022, 0.274)	0.036 (0.006, 0.210)	-51.2% (-84.0%, -18.4%)	0.0003*	

Notes:
All analyses use unstratified methods.Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively.In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
[*] p-value <0.05
NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:04:49

TABLE 11.3.14: Binary Outcome Analysis: Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) - SOC Musculoskeletal and connective tissue disorders - Safety Population
Table page 2 of 3.

	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN				P-val [2] for
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	trt*subgroup interaction
Weight group									
< 65 kg	52	4 (7.7%)	4	3 (75.0%)	0.103 (0.034, 0.308)	0.028 (0.002, 0.333)	-67.3% (-100.0%, -24.3%)	0.0048*	0.6204
>= 65 kg	89	8 (9.0%)	19	10 (52.6%)	0.171 (0.078, 0.375)	0.089 (0.028, 0.283)	-43.6% (-66.9%, -20.4%)	<0.0001*	
missing	3	0 (0.0%)	1	1 (100.0%)	NC	NC	NC	NC	
NIS at baseline group									
< 50	87	7 (8.0%)	17	12 (70.6%)	0.114 (0.053, 0.247)	0.036 (0.010, 0.134)	-62.5% (-84.9%, -40.1%)	<0.0001*	0.0560
>=50	57	5 (8.8%)	7	2 (28.6%)	0.307 (0.073, 1.295)	0.240 (0.037, 1.574)	-19.8% (-54.1%, 14.5%)	0.1655	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	10 (10.0%)	15	10 (66.7%)	0.150 (0.075, 0.299)	0.056 (0.016, 0.195)	-56.7% (-81.2%, -32.1%)	<0.0001*	0.3448
no	44	2 (4.5%)	9	4 (44.4%)	0.102 (0.022, 0.476)	0.060 (0.009, 0.412)	-39.9% (-72.9%, -6.9%)	0.0054*	
V30M Mutation group									
yes	85	8 (9.4%)	16	10 (62.5%)	0.151 (0.070, 0.322)	0.062 (0.018, 0.217)	-53.1% (-77.6%, -28.6%)	<0.0001*	0.5995
no	59	4 (6.8%)	8	4 (50.0%)	0.136 (0.042, 0.438)	0.073 (0.013, 0.405)	-43.2% (-78.5%, -8.0%)	0.0052*	
Disease Stage group									
Stage 1	115	7 (6.1%)	18	12 (66.7%)	0.091 (0.041, 0.201)	0.032 (0.009, 0.112)	-60.6% (-82.8%, -38.4%)	<0.0001*	0.1020
Stage 2	29	5 (17.2%)	6	2 (33.3%)	0.517 (0.130, 2.065)	0.417 (0.059, 2.934)	-16.1% (-56.2%, 24.1%)	0.5762	

Notes:
All analyses use unstratified methods.Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively.In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
[*] p-value <0.05
NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:04:49

TABLE 11.3.14: Binary Outcome Analysis: Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) - SOC Musculoskeletal and connective tissue disorders - Safety Population
Table page 3 of 3.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL									
yes	100	10 (10.0%)	15	10 (66.7%)	0.150 (0.075, 0.299)	0.056 (0.016, 0.195)	-56.7% (-81.2%, -32.1%)	<0.0001*	0.3448
no	44	2 (4.5%)	9	4 (44.4%)	0.102 (0.022, 0.476)	0.060 (0.009, 0.412)	-39.9% (-72.9%, -6.9%)	0.0054*	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis									
yes	39	5 (12.8%)	7	3 (42.9%)	0.299 (0.092, 0.977)	0.196 (0.034, 1.148)	-30.0% (-68.2%, 8.1%)	0.0890	0.2704
no	105	7 (6.7%)	17	11 (64.7%)	0.103 (0.046, 0.229)	0.039 (0.011, 0.137)	-58.0% (-81.3%, -34.8%)	<0.0001*	
Cardiomyopathy									
yes	49	5 (10.2%)	9	4 (44.4%)	0.230 (0.076, 0.694)	0.142 (0.028, 0.709)	-34.2% (-67.8%, -0.7%)	0.0252*	0.2613
no	95	7 (7.4%)	15	10 (66.7%)	0.111 (0.050, 0.245)	0.040 (0.011, 0.149)	-59.3% (-83.7%, -34.9%)	<0.0001*	

Notes:
All analyses use unstratified methods.Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively.In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
[*] p-value <0.05
NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:04:49

TABLE 11.3.15: Binary Outcome Analysis: Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) - PT Arthralgia - Safety Population

Table page 1 of 3.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Overall									
Safety Population	144	2 (1.4%)	24	5 (20.8%)	0.067 (0.014, 0.324)	0.054 (0.010, 0.295)	-19.4% (-35.8%, -3.1%)	0.0007*	--
Age group									
< 65 years	100	1 (1.0%)	16	0 (0.0%)	0.505 (0.021, 11.891)	0.497 (0.019, 12.737)	1.0% (-1.0%, 3.0%)	1.0000	0.0010*
>= 65 years	44	1 (2.3%)	8	5 (62.5%)	0.036 (0.005, 0.272)	0.014 (0.001, 0.161)	-60.2% (-94.1%, -26.4%)	0.0001*	
Sex group									
Male	100	1 (1.0%)	16	3 (18.8%)	0.053 (0.006, 0.482)	0.044 (0.004, 0.453)	-17.8% (-37.0%, 1.5%)	0.0081*	0.7709
Female	44	1 (2.3%)	8	2 (25.0%)	0.091 (0.009, 0.888)	0.070 (0.005, 0.892)	-22.7% (-53.1%, 7.6%)	0.0583	
Race group									
white	112	2 (1.8%)	19	4 (21.1%)	0.085 (0.017, 0.431)	0.068 (0.011, 0.405)	-19.3% (-37.8%, -0.8%)	0.0041*	0.8856
other	30	0 (0.0%)	4	1 (25.0%)	0.054 (0.003, 1.144)	0.038 (0.001, 1.131)	-25.0% (-67.4%, 17.4%)	0.1176	
missing	2	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
Region group									
North-America	21	0 (0.0%)	5	3 (60.0%)	0.039 (0.002, 0.655)	0.017 (0.001, 0.424)	-60.0% (-100.0%, -17.1%)	0.0038*	0.0859
Europe	54	2 (3.7%)	10	1 (10.0%)	0.370 (0.037, 3.708)	0.346 (0.028, 4.228)	-6.3% (-25.6%, 13.0%)	0.4047	
Rest of World	69	0 (0.0%)	9	1 (11.1%)	0.048 (0.002, 1.091)	0.041 (0.002, 1.082)	-11.1% (-31.6%, 9.4%)	0.1154	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05

NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:04:53

TABLE 11.3.15: Binary Outcome Analysis: Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) - PT Arthralgia - Safety Population

Table page 2 of 3.

	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN				P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	
Weight group									
< 65 kg	52	0 (0.0%)	4	0 (0.0%)	0.094 (0.002, 4.264)	0.086 (0.002, 4.853)	NE (NE, NE)	NE	0.7268
>= 65 kg	89	2 (2.2%)	19	5 (26.3%)	0.085 (0.018, 0.408)	0.064 (0.011, 0.365)	-24.1% (-44.1%, -4.0%)	0.0017*	
missing	3	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
NIS at baseline group									
< 50	87	1 (1.1%)	17	4 (23.5%)	0.049 (0.006, 0.411)	0.038 (0.004, 0.365)	-22.4% (-42.7%, -2.1%)	0.0023*	0.5858
>=50	57	1 (1.8%)	7	1 (14.3%)	0.123 (0.009, 1.753)	0.107 (0.006, 1.941)	-12.5% (-38.7%, 13.6%)	0.2083	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	2 (2.0%)	15	3 (20.0%)	0.100 (0.018, 0.550)	0.082 (0.012, 0.539)	-18.0% (-38.4%, 2.4%)	0.0156*	0.7379
no	44	0 (0.0%)	9	2 (22.2%)	0.044 (0.002, 0.856)	0.034 (0.001, 0.774)	-22.2% (-49.4%, 4.9%)	0.0261*	
V30M Mutation group									
yes	85	1 (1.2%)	16	3 (18.8%)	0.063 (0.007, 0.566)	0.052 (0.005, 0.534)	-17.6% (-36.8%, 1.7%)	0.0121*	0.7442
no	59	1 (1.7%)	8	2 (25.0%)	0.068 (0.007, 0.666)	0.052 (0.004, 0.658)	-23.3% (-53.5%, 6.9%)	0.0357*	
Disease Stage group									
Stage 1	115	1 (0.9%)	18	4 (22.2%)	0.039 (0.005, 0.331)	0.031 (0.003, 0.294)	-21.4% (-40.6%, -2.1%)	0.0011*	0.6917
Stage 2	29	1 (3.4%)	6	1 (16.7%)	0.207 (0.015, 2.867)	0.179 (0.010, 3.346)	-13.2% (-43.8%, 17.3%)	0.3176	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05

NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:04:53

TABLE 11.3.15: Binary Outcome Analysis: Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) - PT Arthralgia - Safety Population

Table page 3 of 3.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL									
yes	100	2 (2.0%)	15	3 (20.0%)	0.100 (0.018, 0.550)	0.082 (0.012, 0.539)	-18.0% (-38.4%, 2.4%)	0.0156*	0.7379
no	44	0 (0.0%)	9	2 (22.2%)	0.044 (0.002, 0.856)	0.034 (0.001, 0.774)	-22.2% (-49.4%, 4.9%)	0.0261*	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis									
yes	39	1 (2.6%)	7	2 (28.6%)	0.090 (0.009, 0.861)	0.066 (0.005, 0.864)	-26.0% (-59.8%, 7.8%)	0.0563	0.6099
no	105	1 (1.0%)	17	3 (17.6%)	0.054 (0.006, 0.489)	0.045 (0.004, 0.462)	-16.7% (-34.9%, 1.5%)	0.0084*	
Cardiomyopathy									
yes	49	1 (2.0%)	9	2 (22.2%)	0.092 (0.009, 0.909)	0.073 (0.006, 0.914)	-20.2% (-47.6%, 7.3%)	0.0599	0.9342
no	95	1 (1.1%)	15	3 (20.0%)	0.053 (0.006, 0.473)	0.043 (0.004, 0.442)	-18.9% (-39.3%, 1.4%)	0.0077*	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05
 NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:04:53

TABLE 11.3.16: Binary Outcome Analysis: Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) - PT Myalgia - Safety Population

Table page 1 of 3.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Overall									
Safety Population	144	2 (1.4%)	24	5 (20.8%)	0.067 (0.014, 0.324)	0.054 (0.010, 0.295)	-19.4% (-35.8%, -3.1%)	0.0007*	--
Age group									
< 65 years	100	1 (1.0%)	16	4 (25.0%)	0.040 (0.005, 0.336)	0.030 (0.003, 0.294)	-24.0% (-45.3%, -2.7%)	0.0012*	0.4315
>= 65 years	44	1 (2.3%)	8	1 (12.5%)	0.182 (0.013, 2.619)	0.163 (0.009, 2.913)	-10.2% (-33.6%, 13.1%)	0.2866	
Sex group									
Male	100	0 (0.0%)	16	3 (18.8%)	0.024 (0.001, 0.445)	0.019 (0.001, 0.392)	-18.8% (-37.9%, 0.4%)	0.0022*	0.9480
Female	44	2 (4.5%)	8	2 (25.0%)	0.182 (0.030, 1.110)	0.143 (0.017, 1.212)	-20.5% (-51.1%, 10.2%)	0.1072	
Race group									
white	112	2 (1.8%)	19	4 (21.1%)	0.085 (0.017, 0.431)	0.068 (0.011, 0.405)	-19.3% (-37.8%, -0.8%)	0.0041*	0.8856
other	30	0 (0.0%)	4	1 (25.0%)	0.054 (0.003, 1.144)	0.038 (0.001, 1.131)	-25.0% (-67.4%, 17.4%)	0.1176	
missing	2	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
Region group									
North-America	21	1 (4.8%)	5	0 (0.0%)	0.818 (0.038, 17.637)	0.805 (0.029, 22.625)	4.8% (-4.3%, 13.9%)	1.0000	0.1380
Europe	54	0 (0.0%)	10	4 (40.0%)	0.022 (0.001, 0.384)	0.013 (0.001, 0.275)	-40.0% (-70.4%, -9.6%)	0.0003*	
Rest of World	69	1 (1.4%)	9	1 (11.1%)	0.130 (0.009, 1.909)	0.118 (0.007, 2.069)	-9.7% (-30.4%, 11.1%)	0.2188	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05

NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:04:57

TABLE 11.3.16: Binary Outcome Analysis: Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) - PT Myalgia - Safety Population

Table page 2 of 3.

	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN				P-val [2] for
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	trt*subgroup interaction
Weight group									
< 65 kg	52	0 (0.0%)	4	2 (50.0%)	0.019 (0.001, 0.341)	0.010 (0.000, 0.256)	-50.0% (-99.0%, -1.0%)	0.0039*	0.2853
>= 65 kg	89	2 (2.2%)	19	3 (15.8%)	0.142 (0.026, 0.794)	0.123 (0.019, 0.793)	-13.5% (-30.2%, 3.1%)	0.0372*	
missing	3	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
NIS at baseline group									
< 50	87	1 (1.1%)	17	5 (29.4%)	0.039 (0.005, 0.314)	0.028 (0.003, 0.260)	-28.3% (-50.0%, -6.5%)	0.0004*	0.1419
>=50	57	1 (1.8%)	7	0 (0.0%)	0.414 (0.018, 9.316)	0.398 (0.015, 10.690)	1.8% (-1.7%, 5.2%)	1.0000	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	2 (2.0%)	15	3 (20.0%)	0.100 (0.018, 0.550)	0.082 (0.012, 0.539)	-18.0% (-38.4%, 2.4%)	0.0156*	0.7379
no	44	0 (0.0%)	9	2 (22.2%)	0.044 (0.002, 0.856)	0.034 (0.001, 0.774)	-22.2% (-49.4%, 4.9%)	0.0261*	
V30M Mutation group									
yes	85	1 (1.2%)	16	4 (25.0%)	0.047 (0.006, 0.394)	0.036 (0.004, 0.347)	-23.8% (-45.2%, -2.5%)	0.0020*	0.4503
no	59	1 (1.7%)	8	1 (12.5%)	0.136 (0.009, 1.961)	0.121 (0.007, 2.151)	-10.8% (-34.0%, 12.3%)	0.2261	
Disease Stage group									
Stage 1	115	1 (0.9%)	18	5 (27.8%)	0.031 (0.004, 0.253)	0.023 (0.002, 0.210)	-26.9% (-47.7%, -6.1%)	0.0001*	0.1742
Stage 2	29	1 (3.4%)	6	0 (0.0%)	0.700 (0.032, 15.431)	0.684 (0.025, 18.776)	3.4% (-3.2%, 10.1%)	1.0000	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05

NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:04:57

TABLE 11.3.16: Binary Outcome Analysis: Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) - PT Myalgia - Safety Population

Table page 3 of 3.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL									
yes	100	2 (2.0%)	15	3 (20.0%)	0.100 (0.018, 0.550)	0.082 (0.012, 0.539)	-18.0% (-38.4%, 2.4%)	0.0156*	0.7379
no	44	0 (0.0%)	9	2 (22.2%)	0.044 (0.002, 0.856)	0.034 (0.001, 0.774)	-22.2% (-49.4%, 4.9%)	0.0261*	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis									
yes	39	1 (2.6%)	7	1 (14.3%)	0.179 (0.013, 2.547)	0.158 (0.009, 2.877)	-11.7% (-38.1%, 14.7%)	0.2841	0.5579
no	105	1 (1.0%)	17	4 (23.5%)	0.040 (0.005, 0.341)	0.031 (0.003, 0.301)	-22.6% (-42.8%, -2.3%)	0.0012*	
Cardiomyopathy									
yes	49	1 (2.0%)	9	2 (22.2%)	0.092 (0.009, 0.909)	0.073 (0.006, 0.914)	-20.2% (-47.6%, 7.3%)	0.0599	0.9342
no	95	1 (1.1%)	15	3 (20.0%)	0.053 (0.006, 0.473)	0.043 (0.004, 0.442)	-18.9% (-39.3%, 1.4%)	0.0077*	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05
 NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:04:57

TABLE 11.3.17: Binary Outcome Analysis: Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) - PT Pain in extremity - Safety Population

Table page 1 of 3.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Overall									
Safety Population	144	1 (0.7%)	24	3 (12.5%)	0.056 (0.006, 0.512)	0.049 (0.005, 0.493)	-11.8% (-25.1%, 1.5%)	0.0094*	--
Age group									
< 65 years	100	1 (1.0%)	16	2 (12.5%)	0.080 (0.008, 0.832)	0.071 (0.006, 0.832)	-11.5% (-27.8%, 4.8%)	0.0496*	0.7819
>= 65 years	44	0 (0.0%)	8	1 (12.5%)	0.067 (0.003, 1.509)	0.056 (0.002, 1.512)	-12.5% (-35.4%, 10.4%)	0.1538	
Sex group									
Male	100	1 (1.0%)	16	1 (6.3%)	0.160 (0.011, 2.432)	0.152 (0.009, 2.553)	-5.3% (-17.3%, 6.8%)	0.2579	0.1490
Female	44	0 (0.0%)	8	2 (25.0%)	0.040 (0.002, 0.765)	0.029 (0.001, 0.679)	-25.0% (-55.0%, 5.0%)	0.0211*	
Race group									
white	112	1 (0.9%)	19	3 (15.8%)	0.057 (0.006, 0.516)	0.048 (0.005, 0.490)	-14.9% (-31.4%, 1.6%)	0.0096*	0.9305
other	30	0 (0.0%)	4	0 (0.0%)	0.161 (0.004, 7.242)	0.148 (0.003, 8.409)	NE (NE, NE)	NE	
missing	2	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
Region group									
North-America	21	1 (4.8%)	5	1 (20.0%)	0.238 (0.018, 3.188)	0.200 (0.010, 3.908)	-15.2% (-51.5%, 21.0%)	0.3538	0.9881
Europe	54	0 (0.0%)	10	1 (10.0%)	0.067 (0.003, 1.532)	0.058 (0.002, 1.535)	-10.0% (-28.6%, 8.6%)	0.1563	
Rest of World	69	0 (0.0%)	9	1 (11.1%)	0.048 (0.002, 1.091)	0.041 (0.002, 1.082)	-11.1% (-31.6%, 9.4%)	0.1154	

Notes:
 All analyses use unstratified methods.Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively.In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05

NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:05:01

TABLE 11.3.17: Binary Outcome Analysis: Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) - PT Pain in extremity - Safety Population

Table page 2 of 3.

	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN				P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	
Weight group									
< 65 kg	52	0 (0.0%)	4	0 (0.0%)	0.094 (0.002, 4.264)	0.086 (0.002, 4.853)	NE (NE, NE)	NE	0.3911
>= 65 kg	89	1 (1.1%)	19	2 (10.5%)	0.107 (0.010, 1.118)	0.097 (0.008, 1.126)	-9.4% (-23.4%, 4.6%)	0.0793	
missing	3	0 (0.0%)	1	1 (100.0%)	NC	NC	NC	NC	
NIS at baseline group									
< 50	87	1 (1.1%)	17	3 (17.6%)	0.065 (0.007, 0.589)	0.054 (0.005, 0.559)	-16.5% (-34.8%, 1.8%)	0.0134*	0.4264
>=50	57	0 (0.0%)	7	0 (0.0%)	0.138 (0.003, 6.479)	0.130 (0.002, 7.073)	NE (NE, NE)	NE	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	0 (0.0%)	15	2 (13.3%)	0.032 (0.002, 0.630)	0.027 (0.001, 0.590)	-13.3% (-30.5%, 3.9%)	0.0160*	0.6765
no	44	1 (2.3%)	9	1 (11.1%)	0.205 (0.014, 2.976)	0.186 (0.011, 3.290)	-8.8% (-29.8%, 12.2%)	0.3135	
V30M Mutation group									
yes	85	1 (1.2%)	16	1 (6.3%)	0.188 (0.012, 2.857)	0.179 (0.011, 3.013)	-5.1% (-17.2%, 7.0%)	0.2931	0.1407
no	59	0 (0.0%)	8	2 (25.0%)	0.030 (0.002, 0.576)	0.022 (0.001, 0.506)	-25.0% (-55.0%, 5.0%)	0.0127*	
Disease Stage group									
Stage 1	115	0 (0.0%)	18	3 (16.7%)	0.023 (0.001, 0.435)	0.019 (0.001, 0.389)	-16.7% (-33.9%, 0.5%)	0.0021*	0.3372
Stage 2	29	1 (3.4%)	6	0 (0.0%)	0.700 (0.032, 15.431)	0.684 (0.025, 18.776)	3.4% (-3.2%, 10.1%)	1.0000	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05

NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:05:01

TABLE 11.3.17: Binary Outcome Analysis: Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) - PT Pain in extremity - Safety Population

Table page 3 of 3.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL									
yes	100	0 (0.0%)	15	2 (13.3%)	0.032 (0.002, 0.630)	0.027 (0.001, 0.590)	-13.3% (-30.5%, 3.9%)	0.0160*	0.6765
no	44	1 (2.3%)	9	1 (11.1%)	0.205 (0.014, 2.976)	0.186 (0.011, 3.290)	-8.8% (-29.8%, 12.2%)	0.3135	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis									
yes	39	0 (0.0%)	7	1 (14.3%)	0.067 (0.003, 1.494)	0.055 (0.002, 1.497)	-14.3% (-40.2%, 11.6%)	0.1522	0.6605
no	105	1 (1.0%)	17	2 (11.8%)	0.081 (0.008, 0.845)	0.072 (0.006, 0.845)	-10.8% (-26.2%, 4.6%)	0.0507	
Cardiomyopathy									
yes	49	0 (0.0%)	9	1 (11.1%)	0.067 (0.003, 1.522)	0.057 (0.002, 1.525)	-11.1% (-31.6%, 9.4%)	0.1552	0.9046
no	95	1 (1.1%)	15	2 (13.3%)	0.079 (0.008, 0.818)	0.069 (0.006, 0.817)	-12.3% (-29.6%, 5.0%)	0.0483*	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05
 NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:05:02

TABLE 11.3.18: Binary Outcome Analysis: Severe Treatment Emergent Adverse Event - SOC Musculoskeletal and connective tissue disorders - Safety Population
Table page 1 of 3.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Overall									
Safety Population	144	0 (0.0%)	24	2 (8.3%)	0.034 (0.002, 0.697)	0.031 (0.001, 0.670)	-8.3% (-19.4%, 2.7%)	0.0197*	--
Age group									
< 65 years	100	0 (0.0%)	16	1 (6.3%)	0.056 (0.002, 1.321)	0.051 (0.002, 1.319)	-6.3% (-18.1%, 5.6%)	0.1379	0.5917
>= 65 years	44	0 (0.0%)	8	1 (12.5%)	0.067 (0.003, 1.509)	0.056 (0.002, 1.512)	-12.5% (-35.4%, 10.4%)	0.1538	
Sex group									
Male	100	0 (0.0%)	16	1 (6.3%)	0.056 (0.002, 1.321)	0.051 (0.002, 1.319)	-6.3% (-18.1%, 5.6%)	0.1379	0.5917
Female	44	0 (0.0%)	8	1 (12.5%)	0.067 (0.003, 1.509)	0.056 (0.002, 1.512)	-12.5% (-35.4%, 10.4%)	0.1538	
Race group									
white	112	0 (0.0%)	19	1 (5.3%)	0.059 (0.002, 1.398)	0.055 (0.002, 1.397)	-5.3% (-15.3%, 4.8%)	0.1450	0.5014
other	30	0 (0.0%)	4	1 (25.0%)	0.054 (0.003, 1.144)	0.038 (0.001, 1.131)	-25.0% (-67.4%, 17.4%)	0.1176	
missing	2	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
Region group									
North-America	21	0 (0.0%)	5	0 (0.0%)	0.273 (0.006, 12.370)	0.256 (0.005, 14.396)	NE (NE, NE)	NE	0.3418
Europe	54	0 (0.0%)	10	0 (0.0%)	0.200 (0.004, 9.551)	0.193 (0.004, 10.261)	NE (NE, NE)	NE	
Rest of World	69	0 (0.0%)	9	2 (22.2%)	0.029 (0.001, 0.553)	0.022 (0.001, 0.493)	-22.2% (-49.4%, 4.9%)	0.0120*	

Notes:
All analyses use unstratified methods.Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively.In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
[*] p-value <0.05
NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:05:05

TABLE 11.3.18: Binary Outcome Analysis: Severe Treatment Emergent Adverse Event - SOC Musculoskeletal and connective tissue disorders - Safety Population
Table page 2 of 3.

	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN				P-val [2] for
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	trt*subgroup interaction
Weight group									
< 65 kg	52	0 (0.0%)	4	0 (0.0%)	0.094 (0.002, 4.264)	0.086 (0.002, 4.853)	NE (NE, NE)	NE	0.9819
>= 65 kg	89	0 (0.0%)	19	2 (10.5%)	0.044 (0.002, 0.890)	0.039 (0.002, 0.850)	-10.5% (-24.3%, 3.3%)	0.0296*	
missing	3	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
NIS at baseline group									
< 50	87	0 (0.0%)	17	1 (5.9%)	0.068 (0.003, 1.607)	0.063 (0.002, 1.611)	-5.9% (-17.1%, 5.3%)	0.1635	0.4730
>=50	57	0 (0.0%)	7	1 (14.3%)	0.046 (0.002, 1.035)	0.038 (0.001, 1.023)	-14.3% (-40.2%, 11.6%)	0.1094	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	0 (0.0%)	15	1 (6.7%)	0.053 (0.002, 1.241)	0.048 (0.002, 1.237)	-6.7% (-19.3%, 6.0%)	0.1304	0.6997
no	44	0 (0.0%)	9	1 (11.1%)	0.074 (0.003, 1.688)	0.064 (0.002, 1.698)	-11.1% (-31.6%, 9.4%)	0.1698	
V30M Mutation group									
yes	85	0 (0.0%)	16	2 (12.5%)	0.040 (0.002, 0.787)	0.034 (0.002, 0.743)	-12.5% (-28.7%, 3.7%)	0.0238*	0.4557
no	59	0 (0.0%)	8	0 (0.0%)	0.150 (0.003, 7.097)	0.143 (0.003, 7.686)	NE (NE, NE)	NE	
Disease Stage group									
Stage 1	115	0 (0.0%)	18	1 (5.6%)	0.055 (0.002, 1.292)	0.051 (0.002, 1.289)	-5.6% (-16.1%, 5.0%)	0.1353	0.4144
Stage 2	29	0 (0.0%)	6	1 (16.7%)	0.078 (0.004, 1.715)	0.062 (0.002, 1.732)	-16.7% (-46.5%, 13.2%)	0.1714	

Notes:
All analyses use unstratified methods.Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively.In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
[*] p-value <0.05
NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:05:06

TABLE 11.3.18: Binary Outcome Analysis: Severe Treatment Emergent Adverse Event - SOC Musculoskeletal and connective tissue disorders - Safety Population
Table page 3 of 3.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL									
yes	100	0 (0.0%)	15	1 (6.7%)	0.053 (0.002, 1.241)	0.048 (0.002, 1.237)	-6.7% (-19.3%, 6.0%)	0.1304	0.6997
no	44	0 (0.0%)	9	1 (11.1%)	0.074 (0.003, 1.688)	0.064 (0.002, 1.698)	-11.1% (-31.6%, 9.4%)	0.1698	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis									
yes	39	0 (0.0%)	7	1 (14.3%)	0.067 (0.003, 1.494)	0.055 (0.002, 1.497)	-14.3% (-40.2%, 11.6%)	0.1522	0.4949
no	105	0 (0.0%)	17	1 (5.9%)	0.057 (0.002, 1.336)	0.052 (0.002, 1.334)	-5.9% (-17.1%, 5.3%)	0.1393	
Cardiomyopathy									
yes	49	0 (0.0%)	9	1 (11.1%)	0.067 (0.003, 1.522)	0.057 (0.002, 1.525)	-11.1% (-31.6%, 9.4%)	0.1552	0.6924
no	95	0 (0.0%)	15	1 (6.7%)	0.056 (0.002, 1.305)	0.051 (0.002, 1.303)	-6.7% (-19.3%, 6.0%)	0.1364	

Notes:
All analyses use unstratified methods.Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively.In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
[*] p-value <0.05
NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:05:06

TABLE 11.3.19: Binary Outcome Analysis: Non-Severe Treatment Emergent Adverse Event - SOC Endocrine disorders - Safety Population

Table page 1 of 3.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Overall									
Safety Population	144	0 (0.0%)	24	2 (8.3%)	0.034 (0.002, 0.697)	0.031 (0.001, 0.670)	-8.3% (-19.4%, 2.7%)	0.0197*	--
Age group									
< 65 years	100	0 (0.0%)	16	2 (12.5%)	0.034 (0.002, 0.671)	0.029 (0.001, 0.632)	-12.5% (-28.7%, 3.7%)	0.0180*	0.4426
>= 65 years	44	0 (0.0%)	8	0 (0.0%)	0.200 (0.004, 9.437)	0.191 (0.004, 10.304)	NE (NE, NE)	NE	
Sex group									
Male	100	0 (0.0%)	16	1 (6.3%)	0.056 (0.002, 1.321)	0.051 (0.002, 1.319)	-6.3% (-18.1%, 5.6%)	0.1379	0.5917
Female	44	0 (0.0%)	8	1 (12.5%)	0.067 (0.003, 1.509)	0.056 (0.002, 1.512)	-12.5% (-35.4%, 10.4%)	0.1538	
Race group									
white	112	0 (0.0%)	19	2 (10.5%)	0.035 (0.002, 0.710)	0.031 (0.001, 0.675)	-10.5% (-24.3%, 3.3%)	0.0201*	0.9762
other	30	0 (0.0%)	4	0 (0.0%)	0.161 (0.004, 7.242)	0.148 (0.003, 8.409)	NE (NE, NE)	NE	
missing	2	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
Region group									
North-America	21	0 (0.0%)	5	0 (0.0%)	0.273 (0.006, 12.370)	0.256 (0.005, 14.396)	NE (NE, NE)	NE	0.8905
Europe	54	0 (0.0%)	10	1 (10.0%)	0.067 (0.003, 1.532)	0.058 (0.002, 1.535)	-10.0% (-28.6%, 8.6%)	0.1563	
Rest of World	69	0 (0.0%)	9	1 (11.1%)	0.048 (0.002, 1.091)	0.041 (0.002, 1.082)	-11.1% (-31.6%, 9.4%)	0.1154	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05

NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:05:10

TABLE 11.3.19: Binary Outcome Analysis: Non-Severe Treatment Emergent Adverse Event - SOC Endocrine disorders - Safety Population

Table page 2 of 3.

	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN				P-val [2] for
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	trt*subgroup interaction
Weight group									
< 65 kg	52	0 (0.0%)	4	2 (50.0%)	0.019 (0.001, 0.341)	0.010 (0.000, 0.256)	-50.0% (-99.0%, -1.0%)	0.0039*	0.0378*
>= 65 kg	89	0 (0.0%)	19	0 (0.0%)	0.222 (0.005, 10.868)	0.218 (0.004, 11.320)	NE (NE, NE)	NE	
missing	3	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
NIS at baseline group									
< 50	87	0 (0.0%)	17	2 (11.8%)	0.041 (0.002, 0.817)	0.035 (0.002, 0.774)	-11.8% (-27.1%, 3.6%)	0.0254*	0.5435
>=50	57	0 (0.0%)	7	0 (0.0%)	0.138 (0.003, 6.479)	0.130 (0.002, 7.073)	NE (NE, NE)	NE	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	0 (0.0%)	15	2 (13.3%)	0.032 (0.002, 0.630)	0.027 (0.001, 0.590)	-13.3% (-30.5%, 3.9%)	0.0160*	0.3653
no	44	0 (0.0%)	9	0 (0.0%)	0.222 (0.005, 10.543)	0.213 (0.004, 11.448)	NE (NE, NE)	NE	
V30M Mutation group									
yes	85	0 (0.0%)	16	2 (12.5%)	0.040 (0.002, 0.787)	0.034 (0.002, 0.743)	-12.5% (-28.7%, 3.7%)	0.0238*	0.4557
no	59	0 (0.0%)	8	0 (0.0%)	0.150 (0.003, 7.097)	0.143 (0.003, 7.686)	NE (NE, NE)	NE	
Disease Stage group									
Stage 1	115	0 (0.0%)	18	2 (11.1%)	0.033 (0.002, 0.656)	0.029 (0.001, 0.622)	-11.1% (-25.6%, 3.4%)	0.0174*	0.6077
Stage 2	29	0 (0.0%)	6	0 (0.0%)	0.233 (0.005, 10.776)	0.220 (0.004, 12.162)	NE (NE, NE)	NE	

Notes:
 All analyses use unstratified methods.Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively.In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05
 NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:05:10

TABLE 11.3.19: Binary Outcome Analysis: Non-Severe Treatment Emergent Adverse Event - SOC Endocrine disorders - Safety Population

Table page 3 of 3.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL									
yes	100	0 (0.0%)	15	2 (13.3%)	0.032 (0.002, 0.630)	0.027 (0.001, 0.590)	-13.3% (-30.5%, 3.9%)	0.0160*	0.3653
no	44	0 (0.0%)	9	0 (0.0%)	0.222 (0.005, 10.543)	0.213 (0.004, 11.448)	NE (NE, NE)	NE	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis									
yes	39	0 (0.0%)	7	0 (0.0%)	0.200 (0.004, 9.359)	0.190 (0.003, 10.335)	NE (NE, NE)	NE	0.5249
no	105	0 (0.0%)	17	2 (11.8%)	0.034 (0.002, 0.679)	0.029 (0.001, 0.641)	-11.8% (-27.1%, 3.6%)	0.0184*	
Cardiomyopathy									
yes	49	0 (0.0%)	9	0 (0.0%)	0.200 (0.004, 9.500)	0.192 (0.004, 10.281)	NE (NE, NE)	NE	0.3697
no	95	0 (0.0%)	15	2 (13.3%)	0.033 (0.002, 0.663)	0.028 (0.001, 0.621)	-13.3% (-30.5%, 3.9%)	0.0175*	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05
 NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:05:10

TABLE 11.3.20: Binary Outcome Analysis: Non-Severe Treatment Emergent Adverse Event - SOC Gastrointestinal disorders - Safety Population

Table page 1 of 3.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Overall									
Safety Population	144	14 (9.7%)	24	6 (25.0%)	0.389 (0.166, 0.913)	0.323 (0.110, 0.947)	-15.3% (-33.3%, 2.7%)	0.0438*	--
Age group									
< 65 years	100	8 (8.0%)	16	4 (25.0%)	0.320 (0.109, 0.940)	0.261 (0.068, 0.999)	-17.0% (-38.9%, 4.9%)	0.0609	0.8112
>= 65 years	44	6 (13.6%)	8	2 (25.0%)	0.545 (0.133, 2.238)	0.474 (0.077, 2.915)	-11.4% (-43.0%, 20.3%)	0.5926	
Sex group									
Male	100	7 (7.0%)	16	4 (25.0%)	0.280 (0.092, 0.849)	0.226 (0.058, 0.887)	-18.0% (-39.8%, 3.8%)	0.0445*	0.7087
Female	44	7 (15.9%)	8	2 (25.0%)	0.636 (0.160, 2.527)	0.568 (0.095, 3.408)	-9.1% (-41.0%, 22.8%)	0.6146	
Race group									
white	112	10 (8.9%)	19	4 (21.1%)	0.424 (0.148, 1.215)	0.368 (0.102, 1.322)	-12.1% (-31.2%, 7.0%)	0.1218	0.4023
other	30	3 (10.0%)	4	2 (50.0%)	0.200 (0.047, 0.856)	0.111 (0.011, 1.102)	-40.0% (-90.2%, 10.2%)	0.0939	
missing	2	1 (50.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
Region group									
North-America	21	3 (14.3%)	5	2 (40.0%)	0.357 (0.080, 1.601)	0.250 (0.029, 2.183)	-25.7% (-71.2%, 19.8%)	0.2357	0.3782
Europe	54	5 (9.3%)	10	1 (10.0%)	0.926 (0.121, 7.108)	0.918 (0.096, 8.815)	-0.7% (-20.9%, 19.4%)	1.0000	
Rest of World	69	6 (8.7%)	9	3 (33.3%)	0.261 (0.079, 0.865)	0.190 (0.038, 0.962)	-24.6% (-56.1%, 6.9%)	0.0636	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05

NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:05:14

TABLE 11.3.20: Binary Outcome Analysis: Non-Severe Treatment Emergent Adverse Event - SOC Gastrointestinal disorders - Safety Population

Table page 2 of 3.

	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN				P-val [2] for
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	trt*subgroup interaction
Weight group									
< 65 kg	52	4 (7.7%)	4	1 (25.0%)	0.308 (0.044, 2.143)	0.250 (0.021, 2.993)	-17.3% (-60.4%, 25.7%)	0.3196	0.8341
>= 65 kg	89	9 (10.1%)	19	5 (26.3%)	0.384 (0.145, 1.018)	0.315 (0.092, 1.080)	-16.2% (-37.0%, 4.6%)	0.0694	
missing	3	1 (33.3%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
NIS at baseline group									
< 50	87	9 (10.3%)	17	4 (23.5%)	0.440 (0.153, 1.265)	0.375 (0.101, 1.398)	-13.2% (-34.3%, 8.0%)	0.2198	0.7506
>=50	57	5 (8.8%)	7	2 (28.6%)	0.307 (0.073, 1.295)	0.240 (0.037, 1.574)	-19.8% (-54.1%, 14.5%)	0.1655	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	10 (10.0%)	15	4 (26.7%)	0.375 (0.135, 1.045)	0.306 (0.082, 1.141)	-16.7% (-39.8%, 6.5%)	0.0854	0.8430
no	44	4 (9.1%)	9	2 (22.2%)	0.409 (0.088, 1.905)	0.350 (0.054, 2.289)	-13.1% (-41.6%, 15.3%)	0.2668	
V30M Mutation group									
yes	85	8 (9.4%)	16	3 (18.8%)	0.502 (0.149, 1.691)	0.450 (0.105, 1.922)	-9.3% (-29.4%, 10.8%)	0.3741	0.3554
no	59	6 (10.2%)	8	3 (37.5%)	0.271 (0.084, 0.876)	0.189 (0.036, 0.994)	-27.3% (-61.8%, 7.1%)	0.0678	
Disease Stage group									
Stage 1	115	10 (8.7%)	18	4 (22.2%)	0.391 (0.137, 1.116)	0.333 (0.092, 1.207)	-13.5% (-33.4%, 6.4%)	0.0983	0.7552
Stage 2	29	4 (13.8%)	6	2 (33.3%)	0.414 (0.097, 1.768)	0.320 (0.043, 2.362)	-19.5% (-59.3%, 20.2%)	0.2684	

Notes:
All analyses use unstratified methods.Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively.In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
[*] p-value <0.05
NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:05:14

TABLE 11.3.20: Binary Outcome Analysis: Non-Severe Treatment Emergent Adverse Event - SOC Gastrointestinal disorders - Safety Population

Table page 3 of 3.

EPLONTERSEN			INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL									
yes	100	10 (10.0%)	15	4 (26.7%)	0.375 (0.135, 1.045)	0.306 (0.082, 1.141)	-16.7% (-39.8%, 6.5%)	0.0854	0.8430
no	44	4 (9.1%)	9	2 (22.2%)	0.409 (0.088, 1.905)	0.350 (0.054, 2.289)	-13.1% (-41.6%, 15.3%)	0.2668	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis									
yes	39	5 (12.8%)	7	3 (42.9%)	0.299 (0.092, 0.977)	0.196 (0.034, 1.148)	-30.0% (-68.2%, 8.1%)	0.0890	0.3000
no	105	9 (8.6%)	17	3 (17.6%)	0.486 (0.146, 1.616)	0.438 (0.106, 1.813)	-9.1% (-28.0%, 9.8%)	0.3714	
Cardiomyopathy									
yes	49	5 (10.2%)	9	4 (44.4%)	0.230 (0.076, 0.694)	0.142 (0.028, 0.709)	-34.2% (-67.8%, -0.7%)	0.0252*	0.1087
no	95	9 (9.5%)	15	2 (13.3%)	0.711 (0.170, 2.975)	0.680 (0.132, 3.505)	-3.9% (-22.0%, 14.3%)	0.6445	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05
 NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:05:14

TABLE 11.3.21: Binary Outcome Analysis: Non-Severe Treatment Emergent Adverse Event - PT Nausea - Safety Population

Table page 1 of 3.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Overall									
Safety Population	144	4 (2.8%)	24	4 (16.7%)	0.167 (0.045, 0.622)	0.143 (0.033, 0.617)	-13.9% (-29.0%, 1.3%)	0.0154*	--
Age group									
< 65 years	100	2 (2.0%)	16	2 (12.5%)	0.160 (0.024, 1.057)	0.143 (0.019, 1.097)	-10.5% (-26.9%, 5.9%)	0.0910	0.5431
>= 65 years	44	2 (4.5%)	8	2 (25.0%)	0.182 (0.030, 1.110)	0.143 (0.017, 1.212)	-20.5% (-51.1%, 10.2%)	0.1072	
Sex group									
Male	100	1 (1.0%)	16	2 (12.5%)	0.080 (0.008, 0.832)	0.071 (0.006, 0.832)	-11.5% (-27.8%, 4.8%)	0.0496*	0.6643
Female	44	3 (6.8%)	8	2 (25.0%)	0.273 (0.054, 1.382)	0.220 (0.030, 1.596)	-18.2% (-49.1%, 12.7%)	0.1643	
Race group									
white	112	2 (1.8%)	19	3 (15.8%)	0.113 (0.020, 0.633)	0.097 (0.015, 0.626)	-14.0% (-30.6%, 2.6%)	0.0217*	0.9694
other	30	2 (6.7%)	4	1 (25.0%)	0.267 (0.031, 2.317)	0.214 (0.015, 3.124)	-18.3% (-61.7%, 25.0%)	0.3215	
missing	2	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
Region group									
North-America	21	1 (4.8%)	5	2 (40.0%)	0.119 (0.013, 1.067)	0.075 (0.005, 1.105)	-35.2% (-79.1%, 8.7%)	0.0846	0.2386
Europe	54	1 (1.9%)	10	0 (0.0%)	0.600 (0.026, 13.786)	0.589 (0.022, 15.465)	1.9% (-1.7%, 5.4%)	1.0000	
Rest of World	69	2 (2.9%)	9	2 (22.2%)	0.130 (0.021, 0.815)	0.104 (0.013, 0.861)	-19.3% (-46.8%, 8.1%)	0.0634	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05

NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:05:18

TABLE 11.3.21: Binary Outcome Analysis: Non-Severe Treatment Emergent Adverse Event - PT Nausea - Safety Population

Table page 2 of 3.

	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN				P-val [2] for
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	trt*subgroup interaction
Weight group									
< 65 kg	52	0 (0.0%)	4	1 (25.0%)	0.031 (0.001, 0.675)	0.022 (0.001, 0.652)	-25.0% (-67.4%, 17.4%)	0.0714	0.6964
>= 65 kg	89	4 (4.5%)	19	3 (15.8%)	0.285 (0.069, 1.169)	0.251 (0.051, 1.230)	-11.3% (-28.2%, 5.7%)	0.1024	
missing	3	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
NIS at baseline group									
< 50	87	2 (2.3%)	17	3 (17.6%)	0.130 (0.024, 0.722)	0.110 (0.017, 0.717)	-15.3% (-33.7%, 3.0%)	0.0300*	0.7939
>=50	57	2 (3.5%)	7	1 (14.3%)	0.246 (0.025, 2.374)	0.218 (0.017, 2.778)	-10.8% (-37.1%, 15.6%)	0.2977	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	2 (2.0%)	15	3 (20.0%)	0.100 (0.018, 0.550)	0.082 (0.012, 0.539)	-18.0% (-38.4%, 2.4%)	0.0156*	0.4824
no	44	2 (4.5%)	9	1 (11.1%)	0.409 (0.041, 4.043)	0.381 (0.031, 4.719)	-6.6% (-28.0%, 14.9%)	0.4346	
V30M Mutation group									
yes	85	1 (1.2%)	16	2 (12.5%)	0.094 (0.009, 0.977)	0.083 (0.007, 0.982)	-11.3% (-27.7%, 5.0%)	0.0646	0.5899
no	59	3 (5.1%)	8	2 (25.0%)	0.203 (0.040, 1.038)	0.161 (0.022, 1.161)	-19.9% (-50.4%, 10.6%)	0.1046	
Disease Stage group									
Stage 1	115	2 (1.7%)	18	3 (16.7%)	0.104 (0.019, 0.582)	0.088 (0.014, 0.573)	-14.9% (-32.3%, 2.5%)	0.0178*	0.8122
Stage 2	29	2 (6.9%)	6	1 (16.7%)	0.414 (0.044, 3.863)	0.370 (0.028, 4.903)	-9.8% (-41.0%, 21.4%)	0.4417	

Notes:
All analyses use unstratified methods.Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively.In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
[*] p-value <0.05

NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:05:18

TABLE 11.3.21: Binary Outcome Analysis: Non-Severe Treatment Emergent Adverse Event - PT Nausea - Safety Population

Table page 3 of 3.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL									
yes	100	2 (2.0%)	15	3 (20.0%)	0.100 (0.018, 0.550)	0.082 (0.012, 0.539)	-18.0% (-38.4%, 2.4%)	0.0156*	0.4824
no	44	2 (4.5%)	9	1 (11.1%)	0.409 (0.041, 4.043)	0.381 (0.031, 4.719)	-6.6% (-28.0%, 14.9%)	0.4346	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis									
yes	39	3 (7.7%)	7	2 (28.6%)	0.269 (0.054, 1.331)	0.208 (0.028, 1.569)	-20.9% (-55.4%, 13.6%)	0.1599	0.5494
no	105	1 (1.0%)	17	2 (11.8%)	0.081 (0.008, 0.845)	0.072 (0.006, 0.845)	-10.8% (-26.2%, 4.6%)	0.0507	
Cardiomyopathy									
yes	49	3 (6.1%)	9	2 (22.2%)	0.276 (0.053, 1.423)	0.228 (0.032, 1.617)	-16.1% (-44.1%, 11.9%)	0.1677	0.7834
no	95	1 (1.1%)	15	2 (13.3%)	0.079 (0.008, 0.818)	0.069 (0.006, 0.817)	-12.3% (-29.6%, 5.0%)	0.0483*	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05
 NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:05:18

TABLE 11.3.22: Binary Outcome Analysis: Non-Severe Treatment Emergent Adverse Event - PT Vomiting - Safety Population

Table page 1 of 3.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Overall									
Safety Population	144	3 (2.1%)	24	3 (12.5%)	0.167 (0.036, 0.778)	0.149 (0.028, 0.787)	-10.4% (-23.9%, 3.0%)	0.0386*	--
Age group									
< 65 years	100	3 (3.0%)	16	3 (18.8%)	0.160 (0.035, 0.725)	0.134 (0.024, 0.735)	-15.8% (-35.2%, 3.7%)	0.0337*	0.3936
>= 65 years	44	0 (0.0%)	8	0 (0.0%)	0.200 (0.004, 9.437)	0.191 (0.004, 10.304)	NE (NE, NE)	NE	
Sex group									
Male	100	1 (1.0%)	16	3 (18.8%)	0.053 (0.006, 0.482)	0.044 (0.004, 0.453)	-17.8% (-37.0%, 1.5%)	0.0081*	0.2297
Female	44	2 (4.5%)	8	0 (0.0%)	1.000 (0.052, 19.122)	1.000 (0.044, 22.746)	4.5% (-1.6%, 10.7%)	1.0000	
Race group									
white	112	1 (0.9%)	19	1 (5.3%)	0.170 (0.011, 2.598)	0.162 (0.010, 2.710)	-4.4% (-14.6%, 5.8%)	0.2700	0.1214
other	30	1 (3.3%)	4	2 (50.0%)	0.067 (0.008, 0.579)	0.034 (0.002, 0.565)	-46.7% (-96.1%, 2.8%)	0.0307*	
missing	2	1 (50.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
Region group									
North-America	21	0 (0.0%)	5	1 (20.0%)	0.091 (0.004, 1.960)	0.070 (0.002, 2.005)	-20.0% (-55.1%, 15.1%)	0.1923	0.7365
Europe	54	0 (0.0%)	10	1 (10.0%)	0.067 (0.003, 1.532)	0.058 (0.002, 1.535)	-10.0% (-28.6%, 8.6%)	0.1563	
Rest of World	69	3 (4.3%)	9	1 (11.1%)	0.391 (0.045, 3.373)	0.364 (0.034, 3.926)	-6.8% (-27.9%, 14.3%)	0.3939	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05
 NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:05:22

TABLE 11.3.22: Binary Outcome Analysis: Non-Severe Treatment Emergent Adverse Event - PT Vomiting - Safety Population

Table page 2 of 3.

	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN				P-val [2] for
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	trt*subgroup interaction
Weight group									
< 65 kg	52	0 (0.0%)	4	0 (0.0%)	0.094 (0.002, 4.264)	0.086 (0.002, 4.853)	NE (NE, NE)	NE	0.8428
>= 65 kg	89	2 (2.2%)	19	3 (15.8%)	0.142 (0.026, 0.794)	0.123 (0.019, 0.793)	-13.5% (-30.2%, 3.1%)	0.0372*	
missing	3	1 (33.3%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
NIS at baseline group									
< 50	87	2 (2.3%)	17	2 (11.8%)	0.195 (0.030, 1.293)	0.176 (0.023, 1.351)	-9.5% (-25.1%, 6.2%)	0.1240	0.8422
>=50	57	1 (1.8%)	7	1 (14.3%)	0.123 (0.009, 1.753)	0.107 (0.006, 1.941)	-12.5% (-38.7%, 13.6%)	0.2083	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	3 (3.0%)	15	1 (6.7%)	0.450 (0.050, 4.050)	0.433 (0.042, 4.457)	-3.7% (-16.7%, 9.4%)	0.4328	0.1650
no	44	0 (0.0%)	9	2 (22.2%)	0.044 (0.002, 0.856)	0.034 (0.001, 0.774)	-22.2% (-49.4%, 4.9%)	0.0261*	
V30M Mutation group									
yes	85	1 (1.2%)	16	1 (6.3%)	0.188 (0.012, 2.857)	0.179 (0.011, 3.013)	-5.1% (-17.2%, 7.0%)	0.2931	0.2683
no	59	2 (3.4%)	8	2 (25.0%)	0.136 (0.022, 0.833)	0.105 (0.012, 0.888)	-21.6% (-52.0%, 8.7%)	0.0669	
Disease Stage group									
Stage 1	115	2 (1.7%)	18	2 (11.1%)	0.157 (0.024, 1.042)	0.142 (0.019, 1.077)	-9.4% (-24.1%, 5.3%)	0.0883	0.8086
Stage 2	29	1 (3.4%)	6	1 (16.7%)	0.207 (0.015, 2.867)	0.179 (0.010, 3.346)	-13.2% (-43.8%, 17.3%)	0.3176	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05
 NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:05:22

TABLE 11.3.22: Binary Outcome Analysis: Non-Severe Treatment Emergent Adverse Event - PT Vomiting - Safety Population

Table page 3 of 3.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL									
yes	100	3 (3.0%)	15	1 (6.7%)	0.450 (0.050, 4.050)	0.433 (0.042, 4.457)	-3.7% (-16.7%, 9.4%)	0.4328	0.1650
no	44	0 (0.0%)	9	2 (22.2%)	0.044 (0.002, 0.856)	0.034 (0.001, 0.774)	-22.2% (-49.4%, 4.9%)	0.0261*	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis									
yes	39	1 (2.6%)	7	2 (28.6%)	0.090 (0.009, 0.861)	0.066 (0.005, 0.864)	-26.0% (-59.8%, 7.8%)	0.0563	0.1668
no	105	2 (1.9%)	17	1 (5.9%)	0.324 (0.031, 3.379)	0.311 (0.027, 3.628)	-4.0% (-15.5%, 7.5%)	0.3651	
Cardiomyopathy									
yes	49	1 (2.0%)	9	3 (33.3%)	0.061 (0.007, 0.525)	0.042 (0.004, 0.467)	-31.3% (-62.3%, -0.2%)	0.0100*	0.0367*
no	95	2 (2.1%)	15	0 (0.0%)	0.833 (0.042, 16.569)	0.829 (0.038, 18.100)	2.1% (-0.8%, 5.0%)	1.0000	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05
 NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:05:22

TABLE 11.3.23: Binary Outcome Analysis: Non-Severe Treatment Emergent Adverse Event - SOC General disorders and administration site conditions - Safety Population

Table page 1 of 3.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Overall									
Safety Population	144	20 (13.9%)	24	18 (75.0%)	0.185 (0.116, 0.296)	0.054 (0.019, 0.152)	-61.1% (-79.3%, -42.9%)	<0.0001*	--
Age group									
< 65 years	100	13 (13.0%)	16	12 (75.0%)	0.173 (0.097, 0.310)	0.050 (0.014, 0.178)	-62.0% (-84.2%, -39.8%)	<0.0001*	0.9641
>= 65 years	44	7 (15.9%)	8	6 (75.0%)	0.212 (0.096, 0.467)	0.063 (0.011, 0.379)	-59.1% (-91.0%, -27.2%)	0.0018*	
Sex group									
Male	100	9 (9.0%)	16	10 (62.5%)	0.144 (0.069, 0.299)	0.059 (0.017, 0.201)	-53.5% (-77.9%, -29.1%)	<0.0001*	0.1021
Female	44	11 (25.0%)	8	8 (100.0%)	0.271 (0.160, 0.457)	0.020 (0.001, 0.378)	-75.0% (-87.8%, -62.2%)	0.0001*	
Race group									
white	112	17 (15.2%)	19	15 (78.9%)	0.192 (0.117, 0.316)	0.048 (0.014, 0.161)	-63.8% (-83.3%, -44.3%)	<0.0001*	0.3144
other	30	3 (10.0%)	4	3 (75.0%)	0.133 (0.040, 0.449)	0.037 (0.003, 0.478)	-65.0% (-100.0%, -21.2%)	0.0124*	
missing	2	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
Region group									
North-America	21	7 (33.3%)	5	4 (80.0%)	0.417 (0.197, 0.879)	0.125 (0.012, 1.339)	-46.7% (-87.1%, -6.2%)	0.1279	0.9236
Europe	54	6 (11.1%)	10	7 (70.0%)	0.159 (0.067, 0.374)	0.054 (0.011, 0.264)	-58.9% (-88.5%, -29.3%)	0.0002*	
Rest of World	69	7 (10.1%)	9	7 (77.8%)	0.130 (0.060, 0.286)	0.032 (0.006, 0.187)	-67.6% (-95.7%, -39.6%)	<0.0001*	

Notes:
All analyses use unstratified methods.Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively.In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
[*] p-value <0.05

NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:05:26

TABLE 11.3.23: Binary Outcome Analysis: Non-Severe Treatment Emergent Adverse Event - SOC General disorders and administration site conditions - Safety Population

Table page 2 of 3.

	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN				P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	
Weight group									
< 65 kg	52	4 (7.7%)	4	4 (100.0%)	0.094 (0.037, 0.239)	0.010 (0.000, 0.224)	-92.3% (-99.6%, -85.1%)	0.0002*	0.5056
>= 65 kg	89	16 (18.0%)	19	13 (68.4%)	0.263 (0.153, 0.450)	0.101 (0.033, 0.306)	-50.4% (-72.8%, -28.1%)	<0.0001*	
missing	3	0 (0.0%)	1	1 (100.0%)	NC	NC	NC	NC	
NIS at baseline group									
< 50	87	16 (18.4%)	17	15 (88.2%)	0.208 (0.130, 0.335)	0.030 (0.006, 0.145)	-69.8% (-87.2%, -52.5%)	<0.0001*	0.0376*
>=50	57	4 (7.0%)	7	3 (42.9%)	0.164 (0.046, 0.586)	0.101 (0.016, 0.614)	-35.8% (-73.1%, 1.4%)	0.0240*	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	12 (12.0%)	15	13 (86.7%)	0.138 (0.079, 0.244)	0.021 (0.004, 0.105)	-74.7% (-93.0%, -56.3%)	<0.0001*	0.0756
no	44	8 (18.2%)	9	5 (55.6%)	0.327 (0.139, 0.771)	0.178 (0.039, 0.814)	-37.4% (-71.8%, -3.0%)	0.0307*	
V30M Mutation group									
yes	85	13 (15.3%)	16	12 (75.0%)	0.204 (0.115, 0.362)	0.060 (0.017, 0.216)	-59.7% (-82.3%, -37.2%)	<0.0001*	0.9578
no	59	7 (11.9%)	8	6 (75.0%)	0.158 (0.071, 0.353)	0.045 (0.008, 0.267)	-63.1% (-94.3%, -32.0%)	0.0004*	
Disease Stage group									
Stage 1	115	16 (13.9%)	18	15 (83.3%)	0.167 (0.101, 0.275)	0.032 (0.008, 0.124)	-69.4% (-87.8%, -51.1%)	<0.0001*	0.1196
Stage 2	29	4 (13.8%)	6	3 (50.0%)	0.276 (0.082, 0.927)	0.160 (0.024, 1.088)	-36.2% (-78.1%, 5.7%)	0.0792	

Notes:
All analyses use unstratified methods.Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively.In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
[*] p-value <0.05
NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:05:26

TABLE 11.3.23: Binary Outcome Analysis: Non-Severe Treatment Emergent Adverse Event - SOC General disorders and administration site conditions - Safety Population

Table page 3 of 3.

EPLONTERSEN			INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL									
yes	100	12 (12.0%)	15	13 (86.7%)	0.138 (0.079, 0.244)	0.021 (0.004, 0.105)	-74.7% (-93.0%, -56.3%)	<0.0001*	0.0756
no	44	8 (18.2%)	9	5 (55.6%)	0.327 (0.139, 0.771)	0.178 (0.039, 0.814)	-37.4% (-71.8%, -3.0%)	0.0307*	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis									
yes	39	5 (12.8%)	7	6 (85.7%)	0.150 (0.063, 0.358)	0.025 (0.002, 0.248)	-72.9% (-100.0%, -44.9%)	0.0003*	0.4089
no	105	15 (14.3%)	17	12 (70.6%)	0.202 (0.116, 0.354)	0.069 (0.021, 0.225)	-56.3% (-79.0%, -33.6%)	<0.0001*	
Cardiomyopathy									
yes	49	5 (10.2%)	9	7 (77.8%)	0.131 (0.053, 0.323)	0.032 (0.005, 0.201)	-67.6% (-96.0%, -39.1%)	<0.0001*	0.7404
no	95	15 (15.8%)	15	11 (73.3%)	0.215 (0.124, 0.375)	0.068 (0.019, 0.243)	-57.5% (-81.1%, -34.0%)	<0.0001*	

Notes:
All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
[*] p-value <0.05
NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:05:26

TABLE 11.3.24: Binary Outcome Analysis: Non-Severe Treatment Emergent Adverse Event - PT Chills - Safety Population

Table page 1 of 3.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Overall									
Safety Population	144	1 (0.7%)	24	4 (16.7%)	0.042 (0.005, 0.357)	0.035 (0.004, 0.329)	-16.0% (-30.9%, -1.0%)	0.0015*	--
Age group									
< 65 years	100	1 (1.0%)	16	3 (18.8%)	0.053 (0.006, 0.482)	0.044 (0.004, 0.453)	-17.8% (-37.0%, 1.5%)	0.0081*	0.8919
>= 65 years	44	0 (0.0%)	8	1 (12.5%)	0.067 (0.003, 1.509)	0.056 (0.002, 1.512)	-12.5% (-35.4%, 10.4%)	0.1538	
Sex group									
Male	100	0 (0.0%)	16	2 (12.5%)	0.034 (0.002, 0.671)	0.029 (0.001, 0.632)	-12.5% (-28.7%, 3.7%)	0.0180*	0.6049
Female	44	1 (2.3%)	8	2 (25.0%)	0.091 (0.009, 0.888)	0.070 (0.005, 0.892)	-22.7% (-53.1%, 7.6%)	0.0583	
Race group									
white	112	1 (0.9%)	19	4 (21.1%)	0.042 (0.005, 0.359)	0.034 (0.004, 0.323)	-20.2% (-38.6%, -1.7%)	0.0015*	0.8107
other	30	0 (0.0%)	4	0 (0.0%)	0.161 (0.004, 7.242)	0.148 (0.003, 8.409)	NE (NE, NE)	NE	
missing	2	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
Region group									
North-America	21	1 (4.8%)	5	1 (20.0%)	0.238 (0.018, 3.188)	0.200 (0.010, 3.908)	-15.2% (-51.5%, 21.0%)	0.3538	0.9014
Europe	54	0 (0.0%)	10	2 (20.0%)	0.040 (0.002, 0.777)	0.031 (0.001, 0.707)	-20.0% (-44.8%, 4.8%)	0.0223*	
Rest of World	69	0 (0.0%)	9	1 (11.1%)	0.048 (0.002, 1.091)	0.041 (0.002, 1.082)	-11.1% (-31.6%, 9.4%)	0.1154	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05

NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:05:30

TABLE 11.3.24: Binary Outcome Analysis: Non-Severe Treatment Emergent Adverse Event - PT Chills - Safety Population

Table page 2 of 3.

	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN				P-val [2] for
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	trt*subgroup interaction
Weight group									
< 65 kg	52	0 (0.0%)	4	2 (50.0%)	0.019 (0.001, 0.341)	0.010 (0.000, 0.256)	-50.0% (-99.0%, -1.0%)	0.0039*	0.1771
>= 65 kg	89	1 (1.1%)	19	2 (10.5%)	0.107 (0.010, 1.118)	0.097 (0.008, 1.126)	-9.4% (-23.4%, 4.6%)	0.0793	
missing	3	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
NIS at baseline group									
< 50	87	1 (1.1%)	17	4 (23.5%)	0.049 (0.006, 0.411)	0.038 (0.004, 0.365)	-22.4% (-42.7%, -2.1%)	0.0023*	0.2653
>=50	57	0 (0.0%)	7	0 (0.0%)	0.138 (0.003, 6.479)	0.130 (0.002, 7.073)	NE (NE, NE)	NE	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	1 (1.0%)	15	4 (26.7%)	0.038 (0.004, 0.313)	0.028 (0.003, 0.271)	-25.7% (-48.1%, -3.2%)	0.0009*	0.1379
no	44	0 (0.0%)	9	0 (0.0%)	0.222 (0.005, 10.543)	0.213 (0.004, 11.448)	NE (NE, NE)	NE	
V30M Mutation group									
yes	85	0 (0.0%)	16	3 (18.8%)	0.028 (0.002, 0.522)	0.023 (0.001, 0.461)	-18.8% (-37.9%, 0.4%)	0.0034*	0.5782
no	59	1 (1.7%)	8	1 (12.5%)	0.136 (0.009, 1.961)	0.121 (0.007, 2.151)	-10.8% (-34.0%, 12.3%)	0.2261	
Disease Stage group									
Stage 1	115	1 (0.9%)	18	4 (22.2%)	0.039 (0.005, 0.331)	0.031 (0.003, 0.294)	-21.4% (-40.6%, -2.1%)	0.0011*	0.3283
Stage 2	29	0 (0.0%)	6	0 (0.0%)	0.233 (0.005, 10.776)	0.220 (0.004, 12.162)	NE (NE, NE)	NE	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05
 NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:05:30

TABLE 11.3.24: Binary Outcome Analysis: Non-Severe Treatment Emergent Adverse Event - PT Chills - Safety Population

Table page 3 of 3.

EPLONTERSEN			INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL									
yes	100	1 (1.0%)	15	4 (26.7%)	0.038 (0.004, 0.313)	0.028 (0.003, 0.271)	-25.7% (-48.1%, -3.2%)	0.0009*	0.1379
no	44	0 (0.0%)	9	0 (0.0%)	0.222 (0.005, 10.543)	0.213 (0.004, 11.448)	NE (NE, NE)	NE	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis									
yes	39	0 (0.0%)	7	0 (0.0%)	0.200 (0.004, 9.359)	0.190 (0.003, 10.335)	NE (NE, NE)	NE	0.2543
no	105	1 (1.0%)	17	4 (23.5%)	0.040 (0.005, 0.341)	0.031 (0.003, 0.301)	-22.6% (-42.8%, -2.3%)	0.0012*	
Cardiomyopathy									
yes	49	0 (0.0%)	9	1 (11.1%)	0.067 (0.003, 1.522)	0.057 (0.002, 1.525)	-11.1% (-31.6%, 9.4%)	0.1552	0.7509
no	95	1 (1.1%)	15	3 (20.0%)	0.053 (0.006, 0.473)	0.043 (0.004, 0.442)	-18.9% (-39.3%, 1.4%)	0.0077*	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05
 NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:05:30

TABLE 11.3.25: Binary Outcome Analysis: Non-Severe Treatment Emergent Adverse Event - PT Fatigue - Safety Population

Table page 1 of 3.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Overall									
Safety Population	144	0 (0.0%)	24	6 (25.0%)	0.013 (0.001, 0.228)	0.010 (0.001, 0.182)	-25.0% (-42.3%, -7.7%)	<0.0001*	--
Age group									
< 65 years	100	0 (0.0%)	16	5 (31.3%)	0.015 (0.001, 0.264)	0.010 (0.001, 0.200)	-31.3% (-54.0%, -8.5%)	<0.0001*	0.3664
>= 65 years	44	0 (0.0%)	8	1 (12.5%)	0.067 (0.003, 1.509)	0.056 (0.002, 1.512)	-12.5% (-35.4%, 10.4%)	0.1538	
Sex group									
Male	100	0 (0.0%)	16	2 (12.5%)	0.034 (0.002, 0.671)	0.029 (0.001, 0.632)	-12.5% (-28.7%, 3.7%)	0.0180*	0.0613
Female	44	0 (0.0%)	8	4 (50.0%)	0.022 (0.001, 0.378)	0.011 (0.001, 0.244)	-50.0% (-84.6%, -15.4%)	0.0003*	
Race group									
white	112	0 (0.0%)	19	5 (26.3%)	0.016 (0.001, 0.280)	0.012 (0.001, 0.223)	-26.3% (-46.1%, -6.5%)	<0.0001*	0.9231
other	30	0 (0.0%)	4	1 (25.0%)	0.054 (0.003, 1.144)	0.038 (0.001, 1.131)	-25.0% (-67.4%, 17.4%)	0.1176	
missing	2	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
Region group									
North-America	21	0 (0.0%)	5	1 (20.0%)	0.091 (0.004, 1.960)	0.070 (0.002, 2.005)	-20.0% (-55.1%, 15.1%)	0.1923	0.9213
Europe	54	0 (0.0%)	10	3 (30.0%)	0.029 (0.002, 0.515)	0.020 (0.001, 0.419)	-30.0% (-58.4%, -1.6%)	0.0029*	
Rest of World	69	0 (0.0%)	9	2 (22.2%)	0.029 (0.001, 0.553)	0.022 (0.001, 0.493)	-22.2% (-49.4%, 4.9%)	0.0120*	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05
 NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:05:34

TABLE 11.3.25: Binary Outcome Analysis: Non-Severe Treatment Emergent Adverse Event - PT Fatigue - Safety Population

Table page 2 of 3.

	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN				P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	
Weight group									
< 65 kg	52	0 (0.0%)	4	3 (75.0%)	0.013 (0.001, 0.226)	0.004 (0.000, 0.120)	-75.0% (-100.0%, -32.6%)	0.0001*	0.0238*
>= 65 kg	89	0 (0.0%)	19	2 (10.5%)	0.044 (0.002, 0.890)	0.039 (0.002, 0.850)	-10.5% (-24.3%, 3.3%)	0.0296*	
missing	3	0 (0.0%)	1	1 (100.0%)	NC	NC	NC	NC	
NIS at baseline group									
< 50	87	0 (0.0%)	17	6 (35.3%)	0.016 (0.001, 0.267)	0.010 (0.001, 0.192)	-35.3% (-58.0%, -12.6%)	<0.0001*	0.0817
>=50	57	0 (0.0%)	7	0 (0.0%)	0.138 (0.003, 6.479)	0.130 (0.002, 7.073)	NE (NE, NE)	NE	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	0 (0.0%)	15	5 (33.3%)	0.014 (0.001, 0.248)	0.009 (0.000, 0.184)	-33.3% (-57.2%, -9.5%)	<0.0001*	0.2554
no	44	0 (0.0%)	9	1 (11.1%)	0.074 (0.003, 1.688)	0.064 (0.002, 1.698)	-11.1% (-31.6%, 9.4%)	0.1698	
V30M Mutation group									
yes	85	0 (0.0%)	16	3 (18.8%)	0.028 (0.002, 0.522)	0.023 (0.001, 0.461)	-18.8% (-37.9%, 0.4%)	0.0034*	0.3296
no	59	0 (0.0%)	8	3 (37.5%)	0.021 (0.001, 0.381)	0.013 (0.001, 0.290)	-37.5% (-71.0%, -4.0%)	0.0012*	
Disease Stage group									
Stage 1	115	0 (0.0%)	18	6 (33.3%)	0.013 (0.001, 0.215)	0.008 (0.000, 0.157)	-33.3% (-55.1%, -11.6%)	<0.0001*	0.1221
Stage 2	29	0 (0.0%)	6	0 (0.0%)	0.233 (0.005, 10.776)	0.220 (0.004, 12.162)	NE (NE, NE)	NE	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05

NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:05:34

TABLE 11.3.25: Binary Outcome Analysis: Non-Severe Treatment Emergent Adverse Event - PT Fatigue - Safety Population

Table page 3 of 3.

EPLONTERSEN			INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL									
yes	100	0 (0.0%)	15	5 (33.3%)	0.014 (0.001, 0.248)	0.009 (0.000, 0.184)	-33.3% (-57.2%, -9.5%)	<0.0001*	0.2554
no	44	0 (0.0%)	9	1 (11.1%)	0.074 (0.003, 1.688)	0.064 (0.002, 1.698)	-11.1% (-31.6%, 9.4%)	0.1698	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis									
yes	39	0 (0.0%)	7	1 (14.3%)	0.067 (0.003, 1.494)	0.055 (0.002, 1.497)	-14.3% (-40.2%, 11.6%)	0.1522	0.5037
no	105	0 (0.0%)	17	5 (29.4%)	0.015 (0.001, 0.267)	0.011 (0.001, 0.207)	-29.4% (-51.1%, -7.8%)	<0.0001*	
Cardiomyopathy									
yes	49	0 (0.0%)	9	1 (11.1%)	0.067 (0.003, 1.522)	0.057 (0.002, 1.525)	-11.1% (-31.6%, 9.4%)	0.1552	0.2576
no	95	0 (0.0%)	15	5 (33.3%)	0.015 (0.001, 0.261)	0.010 (0.001, 0.194)	-33.3% (-57.2%, -9.5%)	<0.0001*	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05
 NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:05:34

TABLE 11.3.26: Binary Outcome Analysis: Non-Severe Treatment Emergent Adverse Event - PT Injection site bruising - Safety Population

Table page 1 of 3.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Overall									
Safety Population	144	2 (1.4%)	24	5 (20.8%)	0.067 (0.014, 0.324)	0.054 (0.010, 0.295)	-19.4% (-35.8%, -3.1%)	0.0007*	--
Age group									
< 65 years	100	2 (2.0%)	16	1 (6.3%)	0.320 (0.031, 3.328)	0.306 (0.026, 3.587)	-4.3% (-16.4%, 7.9%)	0.3620	0.0106*
>= 65 years	44	0 (0.0%)	8	4 (50.0%)	0.022 (0.001, 0.378)	0.011 (0.001, 0.244)	-50.0% (-84.6%, -15.4%)	0.0003*	
Sex group									
Male	100	2 (2.0%)	16	3 (18.8%)	0.107 (0.019, 0.590)	0.088 (0.013, 0.580)	-16.8% (-36.1%, 2.6%)	0.0184*	0.5781
Female	44	0 (0.0%)	8	2 (25.0%)	0.040 (0.002, 0.765)	0.029 (0.001, 0.679)	-25.0% (-55.0%, 5.0%)	0.0211*	
Race group									
white	112	2 (1.8%)	19	5 (26.3%)	0.068 (0.014, 0.325)	0.051 (0.009, 0.288)	-24.5% (-44.5%, -4.6%)	0.0007*	0.6916
other	30	0 (0.0%)	4	0 (0.0%)	0.161 (0.004, 7.242)	0.148 (0.003, 8.409)	NE (NE, NE)	NE	
missing	2	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
Region group									
North-America	21	1 (4.8%)	5	4 (80.0%)	0.060 (0.008, 0.424)	0.013 (<0.001, 0.244)	-75.2% (-100.0%, -39.0%)	0.0016*	0.0089*
Europe	54	0 (0.0%)	10	0 (0.0%)	0.200 (0.004, 9.551)	0.193 (0.004, 10.261)	NE (NE, NE)	NE	
Rest of World	69	1 (1.4%)	9	1 (11.1%)	0.130 (0.009, 1.909)	0.118 (0.007, 2.069)	-9.7% (-30.4%, 11.1%)	0.2188	

Notes:

All analyses use unstratified methods.Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively.In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.

[*] p-value <0.05

NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:05:38

TABLE 11.3.26: Binary Outcome Analysis: Non-Severe Treatment Emergent Adverse Event - PT Injection site bruising - Safety Population

Table page 2 of 3.

EPLONTERSEN			INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Weight group									
< 65 kg	52	0 (0.0%)	4	0 (0.0%)	0.094 (0.002, 4.264)	0.086 (0.002, 4.853)	NE (NE, NE)	NE	0.7268
>= 65 kg	89	2 (2.2%)	19	5 (26.3%)	0.085 (0.018, 0.408)	0.064 (0.011, 0.365)	-24.1% (-44.1%, -4.0%)	0.0017*	
missing	3	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
NIS at baseline group									
< 50	87	2 (2.3%)	17	4 (23.5%)	0.098 (0.019, 0.492)	0.076 (0.013, 0.460)	-21.2% (-41.6%, -0.8%)	0.0062*	0.8359
>=50	57	0 (0.0%)	7	1 (14.3%)	0.046 (0.002, 1.035)	0.038 (0.001, 1.023)	-14.3% (-40.2%, 11.6%)	0.1094	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	1 (1.0%)	15	4 (26.7%)	0.038 (0.004, 0.313)	0.028 (0.003, 0.271)	-25.7% (-48.1%, -3.2%)	0.0009*	0.3205
no	44	1 (2.3%)	9	1 (11.1%)	0.205 (0.014, 2.976)	0.186 (0.011, 3.290)	-8.8% (-29.8%, 12.2%)	0.3135	
V30M Mutation group									
yes	85	2 (2.4%)	16	2 (12.5%)	0.188 (0.029, 1.241)	0.169 (0.022, 1.297)	-10.1% (-26.7%, 6.4%)	0.1170	0.1170
no	59	0 (0.0%)	8	3 (37.5%)	0.021 (0.001, 0.381)	0.013 (0.001, 0.290)	-37.5% (-71.0%, -4.0%)	0.0012*	
Disease Stage group									
Stage 1	115	1 (0.9%)	18	4 (22.2%)	0.039 (0.005, 0.331)	0.031 (0.003, 0.294)	-21.4% (-40.6%, -2.1%)	0.0011*	0.6917
Stage 2	29	1 (3.4%)	6	1 (16.7%)	0.207 (0.015, 2.867)	0.179 (0.010, 3.346)	-13.2% (-43.8%, 17.3%)	0.3176	

Notes:
 All analyses use unstratified methods.Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively.In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05

NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:05:38

TABLE 11.3.26: Binary Outcome Analysis: Non-Severe Treatment Emergent Adverse Event - PT Injection site bruising - Safety Population

Table page 3 of 3.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL									
yes	100	1 (1.0%)	15	4 (26.7%)	0.038 (0.004, 0.313)	0.028 (0.003, 0.271)	-25.7% (-48.1%, -3.2%)	0.0009*	0.3205
no	44	1 (2.3%)	9	1 (11.1%)	0.205 (0.014, 2.976)	0.186 (0.011, 3.290)	-8.8% (-29.8%, 12.2%)	0.3135	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis									
yes	39	0 (0.0%)	7	2 (28.6%)	0.040 (0.002, 0.757)	0.028 (0.001, 0.659)	-28.6% (-62.0%, 4.9%)	0.0203*	0.4373
no	105	2 (1.9%)	17	3 (17.6%)	0.108 (0.019, 0.599)	0.091 (0.014, 0.590)	-15.7% (-34.1%, 2.6%)	0.0191*	
Cardiomyopathy									
yes	49	0 (0.0%)	9	2 (22.2%)	0.040 (0.002, 0.772)	0.030 (0.001, 0.695)	-22.2% (-49.4%, 4.9%)	0.0218*	0.7302
no	95	2 (2.1%)	15	3 (20.0%)	0.105 (0.019, 0.579)	0.086 (0.013, 0.568)	-17.9% (-38.3%, 2.6%)	0.0177*	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05
 NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:05:39

TABLE 11.3.27: Binary Outcome Analysis: Non-Severe Treatment Emergent Adverse Event - PT Injection site erythema - Safety Population

Table page 1 of 3.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Overall									
Safety Population	144	4 (2.8%)	24	8 (33.3%)	0.083 (0.027, 0.255)	0.057 (0.015, 0.211)	-30.6% (-49.6%, -11.5%)	<0.0001*	--
Age group									
< 65 years	100	3 (3.0%)	16	6 (37.5%)	0.080 (0.022, 0.288)	0.052 (0.011, 0.238)	-34.5% (-58.5%, -10.5%)	0.0002*	0.5525
>= 65 years	44	1 (2.3%)	8	2 (25.0%)	0.091 (0.009, 0.888)	0.070 (0.005, 0.892)	-22.7% (-53.1%, 7.6%)	0.0583	
Sex group									
Male	100	1 (1.0%)	16	3 (18.8%)	0.053 (0.006, 0.482)	0.044 (0.004, 0.453)	-17.8% (-37.0%, 1.5%)	0.0081*	0.0563
Female	44	3 (6.8%)	8	5 (62.5%)	0.109 (0.032, 0.368)	0.044 (0.007, 0.279)	-55.7% (-90.0%, -21.3%)	0.0010*	
Race group									
white	112	4 (3.6%)	19	7 (36.8%)	0.097 (0.031, 0.300)	0.063 (0.016, 0.249)	-33.3% (-55.2%, -11.3%)	0.0001*	0.8506
other	30	0 (0.0%)	4	1 (25.0%)	0.054 (0.003, 1.144)	0.038 (0.001, 1.131)	-25.0% (-67.4%, 17.4%)	0.1176	
missing	2	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
Region group									
North-America	21	3 (14.3%)	5	2 (40.0%)	0.357 (0.080, 1.601)	0.250 (0.029, 2.183)	-25.7% (-71.2%, 19.8%)	0.2357	0.9612
Europe	54	1 (1.9%)	10	3 (30.0%)	0.062 (0.007, 0.535)	0.044 (0.004, 0.484)	-28.1% (-56.8%, 0.5%)	0.0105*	
Rest of World	69	0 (0.0%)	9	3 (33.3%)	0.020 (0.001, 0.367)	0.013 (0.001, 0.288)	-33.3% (-64.1%, -2.5%)	0.0011*	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05
 NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:05:42

TABLE 11.3.27: Binary Outcome Analysis: Non-Severe Treatment Emergent Adverse Event - PT Injection site erythema - Safety Population

Table page 2 of 3.

EPLONTERSEN			INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Weight group									
< 65 kg	52	0 (0.0%)	4	0 (0.0%)	0.094 (0.002, 4.264)	0.086 (0.002, 4.853)	NE (NE, NE)	NE	0.3662
>= 65 kg	89	4 (4.5%)	19	8 (42.1%)	0.107 (0.036, 0.319)	0.065 (0.017, 0.251)	-37.6% (-60.2%, -15.0%)	<0.0001*	
missing	3	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
NIS at baseline group									
< 50	87	3 (3.4%)	17	8 (47.1%)	0.073 (0.022, 0.248)	0.040 (0.009, 0.179)	-43.6% (-67.6%, -19.6%)	<0.0001*	0.0310*
>=50	57	1 (1.8%)	7	0 (0.0%)	0.414 (0.018, 9.316)	0.398 (0.015, 10.690)	1.8% (-1.7%, 5.2%)	1.0000	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	1 (1.0%)	15	5 (33.3%)	0.030 (0.004, 0.239)	0.020 (0.002, 0.190)	-32.3% (-56.3%, -8.4%)	0.0001*	0.8426
no	44	3 (6.8%)	9	3 (33.3%)	0.205 (0.049, 0.855)	0.146 (0.024, 0.899)	-26.5% (-58.2%, 5.2%)	0.0539	
V30M Mutation group									
yes	85	2 (2.4%)	16	5 (31.3%)	0.075 (0.016, 0.355)	0.053 (0.009, 0.307)	-28.9% (-51.8%, -6.0%)	0.0009*	0.7882
no	59	2 (3.4%)	8	3 (37.5%)	0.090 (0.018, 0.461)	0.058 (0.008, 0.436)	-34.1% (-68.0%, -0.2%)	0.0104*	
Disease Stage group									
Stage 1	115	4 (3.5%)	18	8 (44.4%)	0.078 (0.026, 0.233)	0.045 (0.012, 0.176)	-41.0% (-64.2%, -17.8%)	<0.0001*	0.0618
Stage 2	29	0 (0.0%)	6	0 (0.0%)	0.233 (0.005, 10.776)	0.220 (0.004, 12.162)	NE (NE, NE)	NE	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05

NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:05:43

TABLE 11.3.27: Binary Outcome Analysis: Non-Severe Treatment Emergent Adverse Event - PT Injection site erythema - Safety Population

Table page 3 of 3.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL									
yes	100	1 (1.0%)	15	5 (33.3%)	0.030 (0.004, 0.239)	0.020 (0.002, 0.190)	-32.3% (-56.3%, -8.4%)	0.0001*	0.8426
no	44	3 (6.8%)	9	3 (33.3%)	0.205 (0.049, 0.855)	0.146 (0.024, 0.899)	-26.5% (-58.2%, 5.2%)	0.0539	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis									
yes	39	0 (0.0%)	7	2 (28.6%)	0.040 (0.002, 0.757)	0.028 (0.001, 0.659)	-28.6% (-62.0%, 4.9%)	0.0203*	0.9094
no	105	4 (3.8%)	17	6 (35.3%)	0.108 (0.034, 0.343)	0.073 (0.018, 0.297)	-31.5% (-54.5%, -8.5%)	0.0005*	
Cardiomyopathy									
yes	49	0 (0.0%)	9	3 (33.3%)	0.029 (0.002, 0.511)	0.019 (0.001, 0.406)	-33.3% (-64.1%, -2.5%)	0.0027*	0.8427
no	95	4 (4.2%)	15	5 (33.3%)	0.126 (0.038, 0.418)	0.088 (0.020, 0.382)	-29.1% (-53.3%, -4.9%)	0.0022*	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05
 NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:05:43

TABLE 11.3.28: Binary Outcome Analysis: Non-Severe Treatment Emergent Adverse Event - PT Injection site swelling - Safety Population

Table page 1 of 3.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Overall									
Safety Population	144	0 (0.0%)	24	3 (12.5%)	0.025 (0.001, 0.462)	0.021 (0.001, 0.426)	-12.5% (-25.7%, 0.7%)	0.0026*	--
Age group									
< 65 years	100	0 (0.0%)	16	2 (12.5%)	0.034 (0.002, 0.671)	0.029 (0.001, 0.632)	-12.5% (-28.7%, 3.7%)	0.0180*	0.9241
>= 65 years	44	0 (0.0%)	8	1 (12.5%)	0.067 (0.003, 1.509)	0.056 (0.002, 1.512)	-12.5% (-35.4%, 10.4%)	0.1538	
Sex group									
Male	100	0 (0.0%)	16	0 (0.0%)	0.168 (0.003, 8.201)	0.164 (0.003, 8.564)	NE (NE, NE)	NE	0.0185*
Female	44	0 (0.0%)	8	3 (37.5%)	0.029 (0.002, 0.507)	0.018 (0.001, 0.389)	-37.5% (-71.0%, -4.0%)	0.0025*	
Race group									
white	112	0 (0.0%)	19	3 (15.8%)	0.025 (0.001, 0.471)	0.021 (0.001, 0.424)	-15.8% (-32.2%, 0.6%)	0.0026*	0.8855
other	30	0 (0.0%)	4	0 (0.0%)	0.161 (0.004, 7.242)	0.148 (0.003, 8.409)	NE (NE, NE)	NE	
missing	2	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
Region group									
North-America	21	0 (0.0%)	5	1 (20.0%)	0.091 (0.004, 1.960)	0.070 (0.002, 2.005)	-20.0% (-55.1%, 15.1%)	0.1923	0.3343
Europe	54	0 (0.0%)	10	0 (0.0%)	0.200 (0.004, 9.551)	0.193 (0.004, 10.261)	NE (NE, NE)	NE	
Rest of World	69	0 (0.0%)	9	2 (22.2%)	0.029 (0.001, 0.553)	0.022 (0.001, 0.493)	-22.2% (-49.4%, 4.9%)	0.0120*	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05

NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:05:47

TABLE 11.3.28: Binary Outcome Analysis: Non-Severe Treatment Emergent Adverse Event - PT Injection site swelling - Safety Population

Table page 2 of 3.

	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN				P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	
Weight group									
< 65 kg	52	0 (0.0%)	4	1 (25.0%)	0.031 (0.001, 0.675)	0.022 (0.001, 0.652)	-25.0% (-67.4%, 17.4%)	0.0714	0.6816
>= 65 kg	89	0 (0.0%)	19	2 (10.5%)	0.044 (0.002, 0.890)	0.039 (0.002, 0.850)	-10.5% (-24.3%, 3.3%)	0.0296*	
missing	3	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
NIS at baseline group									
< 50	87	0 (0.0%)	17	3 (17.6%)	0.029 (0.002, 0.542)	0.024 (0.001, 0.483)	-17.6% (-35.8%, 0.5%)	0.0037*	0.3499
>=50	57	0 (0.0%)	7	0 (0.0%)	0.138 (0.003, 6.479)	0.130 (0.002, 7.073)	NE (NE, NE)	NE	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	0 (0.0%)	15	3 (20.0%)	0.023 (0.001, 0.418)	0.018 (0.001, 0.364)	-20.0% (-40.2%, 0.2%)	0.0018*	0.2037
no	44	0 (0.0%)	9	0 (0.0%)	0.222 (0.005, 10.543)	0.213 (0.004, 11.448)	NE (NE, NE)	NE	
V30M Mutation group									
yes	85	0 (0.0%)	16	2 (12.5%)	0.040 (0.002, 0.787)	0.034 (0.002, 0.743)	-12.5% (-28.7%, 3.7%)	0.0238*	0.9074
no	59	0 (0.0%)	8	1 (12.5%)	0.050 (0.002, 1.136)	0.042 (0.002, 1.127)	-12.5% (-35.4%, 10.4%)	0.1194	
Disease Stage group									
Stage 1	115	0 (0.0%)	18	3 (16.7%)	0.023 (0.001, 0.435)	0.019 (0.001, 0.389)	-16.7% (-33.9%, 0.5%)	0.0021*	0.4178
Stage 2	29	0 (0.0%)	6	0 (0.0%)	0.233 (0.005, 10.776)	0.220 (0.004, 12.162)	NE (NE, NE)	NE	

Notes:

All analyses use unstratified methods.Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively.In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.

[*] p-value <0.05

NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:05:47

TABLE 11.3.28: Binary Outcome Analysis: Non-Severe Treatment Emergent Adverse Event - PT Injection site swelling - Safety Population

Table page 3 of 3.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL									
yes	100	0 (0.0%)	15	3 (20.0%)	0.023 (0.001, 0.418)	0.018 (0.001, 0.364)	-20.0% (-40.2%, 0.2%)	0.0018*	0.2037
no	44	0 (0.0%)	9	0 (0.0%)	0.222 (0.005, 10.543)	0.213 (0.004, 11.448)	NE (NE, NE)	NE	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis									
yes	39	0 (0.0%)	7	0 (0.0%)	0.200 (0.004, 9.359)	0.190 (0.003, 10.335)	NE (NE, NE)	NE	0.3380
no	105	0 (0.0%)	17	3 (17.6%)	0.024 (0.001, 0.450)	0.020 (0.001, 0.400)	-17.6% (-35.8%, 0.5%)	0.0023*	
Cardiomyopathy									
yes	49	0 (0.0%)	9	0 (0.0%)	0.200 (0.004, 9.500)	0.192 (0.004, 10.281)	NE (NE, NE)	NE	0.2061
no	95	0 (0.0%)	15	3 (20.0%)	0.024 (0.001, 0.439)	0.019 (0.001, 0.384)	-20.0% (-40.2%, 0.2%)	0.0021*	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05
 NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:05:47

TABLE 11.3.29: Binary Outcome Analysis: Non-Severe Treatment Emergent Adverse Event - PT Pyrexia - Safety Population

Table page 1 of 3.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Overall									
Safety Population	144	2 (1.4%)	24	5 (20.8%)	0.067 (0.014, 0.324)	0.054 (0.010, 0.295)	-19.4% (-35.8%, -3.1%)	0.0007*	--
Age group									
< 65 years	100	2 (2.0%)	16	3 (18.8%)	0.107 (0.019, 0.590)	0.088 (0.013, 0.580)	-16.8% (-36.1%, 2.6%)	0.0184*	0.5781
>= 65 years	44	0 (0.0%)	8	2 (25.0%)	0.040 (0.002, 0.765)	0.029 (0.001, 0.679)	-25.0% (-55.0%, 5.0%)	0.0211*	
Sex group									
Male	100	2 (2.0%)	16	3 (18.8%)	0.107 (0.019, 0.590)	0.088 (0.013, 0.580)	-16.8% (-36.1%, 2.6%)	0.0184*	0.5781
Female	44	0 (0.0%)	8	2 (25.0%)	0.040 (0.002, 0.765)	0.029 (0.001, 0.679)	-25.0% (-55.0%, 5.0%)	0.0211*	
Race group									
white	112	2 (1.8%)	19	3 (15.8%)	0.113 (0.020, 0.633)	0.097 (0.015, 0.626)	-14.0% (-30.6%, 2.6%)	0.0217*	0.3023
other	30	0 (0.0%)	4	2 (50.0%)	0.032 (0.002, 0.578)	0.016 (0.001, 0.444)	-50.0% (-99.0%, -1.0%)	0.0107*	
missing	2	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
Region group									
North-America	21	0 (0.0%)	5	1 (20.0%)	0.091 (0.004, 1.960)	0.070 (0.002, 2.005)	-20.0% (-55.1%, 15.1%)	0.1923	0.9761
Europe	54	1 (1.9%)	10	2 (20.0%)	0.093 (0.009, 0.927)	0.075 (0.006, 0.931)	-18.1% (-43.2%, 6.9%)	0.0612	
Rest of World	69	1 (1.4%)	9	2 (22.2%)	0.065 (0.007, 0.649)	0.051 (0.004, 0.642)	-20.8% (-48.1%, 6.5%)	0.0338*	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05

NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:05:51

TABLE 11.3.29: Binary Outcome Analysis: Non-Severe Treatment Emergent Adverse Event - PT Pyrexia - Safety Population

Table page 2 of 3.

	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN				P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	
Weight group									
< 65 kg	52	0 (0.0%)	4	1 (25.0%)	0.031 (0.001, 0.675)	0.022 (0.001, 0.652)	-25.0% (-67.4%, 17.4%)	0.0714	0.8844
>= 65 kg	89	2 (2.2%)	19	4 (21.1%)	0.107 (0.021, 0.541)	0.086 (0.014, 0.513)	-18.8% (-37.4%, -0.2%)	0.0085*	
missing	3	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
NIS at baseline group									
< 50	87	2 (2.3%)	17	4 (23.5%)	0.098 (0.019, 0.492)	0.076 (0.013, 0.460)	-21.2% (-41.6%, -0.8%)	0.0062*	0.8359
>=50	57	0 (0.0%)	7	1 (14.3%)	0.046 (0.002, 1.035)	0.038 (0.001, 1.023)	-14.3% (-40.2%, 11.6%)	0.1094	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	1 (1.0%)	15	2 (13.3%)	0.075 (0.007, 0.777)	0.066 (0.006, 0.776)	-12.3% (-29.6%, 5.0%)	0.0444*	0.2788
no	44	1 (2.3%)	9	3 (33.3%)	0.068 (0.008, 0.583)	0.047 (0.004, 0.523)	-31.1% (-62.2%, 0.1%)	0.0131*	
V30M Mutation group									
yes	85	1 (1.2%)	16	2 (12.5%)	0.094 (0.009, 0.977)	0.083 (0.007, 0.982)	-11.3% (-27.7%, 5.0%)	0.0646	0.1752
no	59	1 (1.7%)	8	3 (37.5%)	0.045 (0.005, 0.384)	0.029 (0.003, 0.330)	-35.8% (-69.5%, -2.1%)	0.0044*	
Disease Stage group									
Stage 1	115	2 (1.7%)	18	4 (22.2%)	0.078 (0.015, 0.397)	0.062 (0.010, 0.370)	-20.5% (-39.8%, -1.1%)	0.0031*	0.9683
Stage 2	29	0 (0.0%)	6	1 (16.7%)	0.078 (0.004, 1.715)	0.062 (0.002, 1.732)	-16.7% (-46.5%, 13.2%)	0.1714	

Notes:
All analyses use unstratified methods.Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively.In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
[*] p-value <0.05
NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:05:51

TABLE 11.3.29: Binary Outcome Analysis: Non-Severe Treatment Emergent Adverse Event - PT Pyrexia - Safety Population

Table page 3 of 3.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL									
yes	100	1 (1.0%)	15	2 (13.3%)	0.075 (0.007, 0.777)	0.066 (0.006, 0.776)	-12.3% (-29.6%, 5.0%)	0.0444*	0.2788
no	44	1 (2.3%)	9	3 (33.3%)	0.068 (0.008, 0.583)	0.047 (0.004, 0.523)	-31.1% (-62.2%, 0.1%)	0.0131*	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis									
yes	39	0 (0.0%)	7	2 (28.6%)	0.040 (0.002, 0.757)	0.028 (0.001, 0.659)	-28.6% (-62.0%, 4.9%)	0.0203*	0.4373
no	105	2 (1.9%)	17	3 (17.6%)	0.108 (0.019, 0.599)	0.091 (0.014, 0.590)	-15.7% (-34.1%, 2.6%)	0.0191*	
Cardiomyopathy									
yes	49	0 (0.0%)	9	2 (22.2%)	0.040 (0.002, 0.772)	0.030 (0.001, 0.695)	-22.2% (-49.4%, 4.9%)	0.0218*	0.7302
no	95	2 (2.1%)	15	3 (20.0%)	0.105 (0.019, 0.579)	0.086 (0.013, 0.568)	-17.9% (-38.3%, 2.6%)	0.0177*	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05
 NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:05:51

TABLE 11.3.30: Binary Outcome Analysis: Non-Severe Treatment Emergent Adverse Event - SOC Injury, poisoning and procedural complications - Safety Population
Table page 1 of 3.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Overall									
Safety Population	144	3 (2.1%)	24	4 (16.7%)	0.125 (0.030, 0.524)	0.106 (0.022, 0.511)	-14.6% (-29.7%, 0.5%)	0.0085*	--
Age group									
< 65 years	100	2 (2.0%)	16	1 (6.3%)	0.320 (0.031, 3.328)	0.306 (0.026, 3.587)	-4.3% (-16.4%, 7.9%)	0.3620	0.0642
>= 65 years	44	1 (2.3%)	8	3 (37.5%)	0.061 (0.007, 0.512)	0.039 (0.003, 0.447)	-35.2% (-69.1%, -1.4%)	0.0094*	
Sex group									
Male	100	1 (1.0%)	16	3 (18.8%)	0.053 (0.006, 0.482)	0.044 (0.004, 0.453)	-17.8% (-37.0%, 1.5%)	0.0081*	0.5707
Female	44	2 (4.5%)	8	1 (12.5%)	0.364 (0.037, 3.552)	0.333 (0.027, 4.186)	-8.0% (-31.7%, 15.8%)	0.4007	
Race group									
white	112	3 (2.7%)	19	3 (15.8%)	0.170 (0.037, 0.779)	0.147 (0.027, 0.791)	-13.1% (-29.8%, 3.6%)	0.0394*	0.7541
other	30	0 (0.0%)	4	1 (25.0%)	0.054 (0.003, 1.144)	0.038 (0.001, 1.131)	-25.0% (-67.4%, 17.4%)	0.1176	
missing	2	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
Region group									
North-America	21	0 (0.0%)	5	1 (20.0%)	0.091 (0.004, 1.960)	0.070 (0.002, 2.005)	-20.0% (-55.1%, 15.1%)	0.1923	0.6504
Europe	54	0 (0.0%)	10	2 (20.0%)	0.040 (0.002, 0.777)	0.031 (0.001, 0.707)	-20.0% (-44.8%, 4.8%)	0.0223*	
Rest of World	69	3 (4.3%)	9	1 (11.1%)	0.391 (0.045, 3.373)	0.364 (0.034, 3.926)	-6.8% (-27.9%, 14.3%)	0.3939	

Notes:
All analyses use unstratified methods.Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively.In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
[*] p-value <0.05
NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:05:55

TABLE 11.3.30: Binary Outcome Analysis: Non-Severe Treatment Emergent Adverse Event - SOC Injury, poisoning and procedural complications - Safety Population
Table page 2 of 3.

	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN				P-val [2] for
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	trt*subgroup interaction
Weight group									
< 65 kg	52	0 (0.0%)	4	0 (0.0%)	0.094 (0.002, 4.264)	0.086 (0.002, 4.853)	NE (NE, NE)	NE	0.7274
>= 65 kg	89	2 (2.2%)	19	4 (21.1%)	0.107 (0.021, 0.541)	0.086 (0.014, 0.513)	-18.8% (-37.4%, -0.2%)	0.0085*	
missing	3	1 (33.3%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
NIS at baseline group									
< 50	87	0 (0.0%)	17	1 (5.9%)	0.068 (0.003, 1.607)	0.063 (0.002, 1.611)	-5.9% (-17.1%, 5.3%)	0.1635	0.0983
>=50	57	3 (5.3%)	7	3 (42.9%)	0.123 (0.030, 0.495)	0.074 (0.011, 0.493)	-37.6% (-74.7%, -0.5%)	0.0144*	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	2 (2.0%)	15	2 (13.3%)	0.150 (0.023, 0.986)	0.133 (0.017, 1.024)	-11.3% (-28.8%, 6.1%)	0.0820	0.5907
no	44	1 (2.3%)	9	2 (22.2%)	0.102 (0.010, 1.011)	0.081 (0.006, 1.022)	-19.9% (-47.5%, 7.6%)	0.0712	
V30M Mutation group									
yes	85	3 (3.5%)	16	2 (12.5%)	0.282 (0.051, 1.557)	0.256 (0.039, 1.673)	-9.0% (-25.6%, 7.7%)	0.1769	0.2834
no	59	0 (0.0%)	8	2 (25.0%)	0.030 (0.002, 0.576)	0.022 (0.001, 0.506)	-25.0% (-55.0%, 5.0%)	0.0127*	
Disease Stage group									
Stage 1	115	2 (1.7%)	18	2 (11.1%)	0.157 (0.024, 1.042)	0.142 (0.019, 1.077)	-9.4% (-24.1%, 5.3%)	0.0883	0.2764
Stage 2	29	1 (3.4%)	6	2 (33.3%)	0.103 (0.011, 0.966)	0.071 (0.005, 0.980)	-29.9% (-68.2%, 8.4%)	0.0695	

Notes:
All analyses use unstratified methods.Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively.In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
[*] p-value <0.05
NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:05:55

TABLE 11.3.30: Binary Outcome Analysis: Non-Severe Treatment Emergent Adverse Event - SOC Injury, poisoning and procedural complications - Safety Population
Table page 3 of 3.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL									
yes	100	2 (2.0%)	15	2 (13.3%)	0.150 (0.023, 0.986)	0.133 (0.017, 1.024)	-11.3% (-28.8%, 6.1%)	0.0820	0.5907
no	44	1 (2.3%)	9	2 (22.2%)	0.102 (0.010, 1.011)	0.081 (0.006, 1.022)	-19.9% (-47.5%, 7.6%)	0.0712	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis									
yes	39	0 (0.0%)	7	1 (14.3%)	0.067 (0.003, 1.494)	0.055 (0.002, 1.497)	-14.3% (-40.2%, 11.6%)	0.1522	0.8821
no	105	3 (2.9%)	17	3 (17.6%)	0.162 (0.036, 0.737)	0.137 (0.025, 0.748)	-14.8% (-33.2%, 3.6%)	0.0349*	
Cardiomyopathy									
yes	49	0 (0.0%)	9	2 (22.2%)	0.040 (0.002, 0.772)	0.030 (0.001, 0.695)	-22.2% (-49.4%, 4.9%)	0.0218*	0.3972
no	95	3 (3.2%)	15	2 (13.3%)	0.237 (0.043, 1.302)	0.212 (0.032, 1.391)	-10.2% (-27.7%, 7.4%)	0.1364	

Notes:
All analyses use unstratified methods.Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively.In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
[*] p-value <0.05
NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:05:55

TABLE 11.3.31: Binary Outcome Analysis: Non-Severe Treatment Emergent Adverse Event - SOC Investigations - Safety Population

Table page 1 of 3.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Overall									
Safety Population	144	20 (13.9%)	24	8 (33.3%)	0.417 (0.208, 0.836)	0.323 (0.122, 0.852)	-19.4% (-39.1%, 0.2%)	0.0334*	--
Age group									
< 65 years	100	17 (17.0%)	16	5 (31.3%)	0.544 (0.233, 1.268)	0.451 (0.139, 1.465)	-14.3% (-38.1%, 9.6%)	0.1827	0.4973
>= 65 years	44	3 (6.8%)	8	3 (37.5%)	0.182 (0.044, 0.746)	0.122 (0.019, 0.776)	-30.7% (-65.0%, 3.7%)	0.0398*	
Sex group									
Male	100	15 (15.0%)	16	6 (37.5%)	0.400 (0.182, 0.878)	0.294 (0.093, 0.930)	-22.5% (-47.2%, 2.2%)	0.0410*	0.6370
Female	44	5 (11.4%)	8	2 (25.0%)	0.455 (0.106, 1.951)	0.385 (0.060, 2.450)	-13.6% (-45.1%, 17.8%)	0.2915	
Race group									
white	112	17 (15.2%)	19	6 (31.6%)	0.481 (0.217, 1.063)	0.388 (0.130, 1.161)	-16.4% (-38.3%, 5.5%)	0.1029	0.6744
other	30	3 (10.0%)	4	2 (50.0%)	0.200 (0.047, 0.856)	0.111 (0.011, 1.102)	-40.0% (-90.2%, 10.2%)	0.0939	
missing	2	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
Region group									
North-America	21	3 (14.3%)	5	3 (60.0%)	0.238 (0.067, 0.847)	0.111 (0.013, 0.970)	-45.7% (-91.2%, -0.2%)	0.0624	0.4021
Europe	54	5 (9.3%)	10	2 (20.0%)	0.463 (0.104, 2.064)	0.408 (0.067, 2.474)	-10.7% (-36.7%, 15.2%)	0.2992	
Rest of World	69	12 (17.4%)	9	3 (33.3%)	0.522 (0.181, 1.502)	0.421 (0.092, 1.924)	-15.9% (-48.0%, 16.1%)	0.3629	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05

NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:05:59

TABLE 11.3.31: Binary Outcome Analysis: Non-Severe Treatment Emergent Adverse Event - SOC Investigations - Safety Population

Table page 2 of 3.

	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN				P-val [2] for
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	trt*subgroup interaction
Weight group									
< 65 kg	52	7 (13.5%)	4	2 (50.0%)	0.269 (0.081, 0.892)	0.156 (0.019, 1.290)	-36.5% (-86.4%, 13.3%)	0.1170	0.6172
>= 65 kg	89	12 (13.5%)	19	6 (31.6%)	0.427 (0.183, 0.995)	0.338 (0.108, 1.059)	-18.1% (-40.2%, 4.0%)	0.0845	
missing	3	1 (33.3%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
NIS at baseline group									
< 50	87	12 (13.8%)	17	6 (35.3%)	0.391 (0.170, 0.897)	0.293 (0.091, 0.942)	-21.5% (-45.3%, 2.3%)	0.0719	0.7478
>=50	57	8 (14.0%)	7	2 (28.6%)	0.491 (0.129, 1.868)	0.408 (0.067, 2.474)	-14.5% (-49.2%, 20.1%)	0.2992	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	14 (14.0%)	15	7 (46.7%)	0.300 (0.145, 0.621)	0.186 (0.058, 0.594)	-32.7% (-58.8%, -6.5%)	0.0064*	0.0683
no	44	6 (13.6%)	9	1 (11.1%)	1.227 (0.167, 8.995)	1.263 (0.133, 11.986)	2.5% (-20.4%, 25.4%)	1.0000	
V30M Mutation group									
yes	85	17 (20.0%)	16	5 (31.3%)	0.640 (0.276, 1.485)	0.550 (0.168, 1.796)	-11.3% (-35.5%, 13.0%)	0.3319	0.3876
no	59	3 (5.1%)	8	3 (37.5%)	0.136 (0.033, 0.561)	0.089 (0.014, 0.564)	-32.4% (-66.4%, 1.6%)	0.0195*	
Disease Stage group									
Stage 1	115	19 (16.5%)	18	6 (33.3%)	0.496 (0.229, 1.072)	0.396 (0.132, 1.185)	-16.8% (-39.6%, 6.0%)	0.1070	0.6493
Stage 2	29	1 (3.4%)	6	2 (33.3%)	0.103 (0.011, 0.966)	0.071 (0.005, 0.980)	-29.9% (-68.2%, 8.4%)	0.0695	

Notes:
All analyses use unstratified methods.Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively.In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
[*] p-value <0.05
NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:05:59

TABLE 11.3.31: Binary Outcome Analysis: Non-Severe Treatment Emergent Adverse Event - SOC Investigations - Safety Population

Table page 3 of 3.

EPLONTERSEN			INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL									
yes	100	14 (14.0%)	15	7 (46.7%)	0.300 (0.145, 0.621)	0.186 (0.058, 0.594)	-32.7% (-58.8%, -6.5%)	0.0064*	0.0683
no	44	6 (13.6%)	9	1 (11.1%)	1.227 (0.167, 8.995)	1.263 (0.133, 11.986)	2.5% (-20.4%, 25.4%)	1.0000	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis									
yes	39	1 (2.6%)	7	3 (42.9%)	0.060 (0.007, 0.496)	0.035 (0.003, 0.422)	-40.3% (-77.3%, -3.3%)	0.0086*	0.2365
no	105	19 (18.1%)	17	5 (29.4%)	0.615 (0.265, 1.427)	0.530 (0.167, 1.684)	-11.3% (-34.2%, 11.6%)	0.3239	
Cardiomyopathy									
yes	49	2 (4.1%)	9	4 (44.4%)	0.092 (0.020, 0.429)	0.053 (0.008, 0.367)	-40.4% (-73.3%, -7.4%)	0.0038*	0.1516
no	95	18 (18.9%)	15	4 (26.7%)	0.711 (0.278, 1.813)	0.643 (0.183, 2.253)	-7.7% (-31.4%, 16.0%)	0.4951	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05
 NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:05:59

TABLE 11.3.32: Binary Outcome Analysis: Non-Severe Treatment Emergent Adverse Event - PT Glomerular filtration rate decreased - Safety Population
Table page 1 of 3.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Overall									
Safety Population	144	0 (0.0%)	24	2 (8.3%)	0.034 (0.002, 0.697)	0.031 (0.001, 0.670)	-8.3% (-19.4%, 2.7%)	0.0197*	--
Age group									
< 65 years	100	0 (0.0%)	16	2 (12.5%)	0.034 (0.002, 0.671)	0.029 (0.001, 0.632)	-12.5% (-28.7%, 3.7%)	0.0180*	0.4426
>= 65 years	44	0 (0.0%)	8	0 (0.0%)	0.200 (0.004, 9.437)	0.191 (0.004, 10.304)	NE (NE, NE)	NE	
Sex group									
Male	100	0 (0.0%)	16	1 (6.3%)	0.056 (0.002, 1.321)	0.051 (0.002, 1.319)	-6.3% (-18.1%, 5.6%)	0.1379	0.5917
Female	44	0 (0.0%)	8	1 (12.5%)	0.067 (0.003, 1.509)	0.056 (0.002, 1.512)	-12.5% (-35.4%, 10.4%)	0.1538	
Race group									
white	112	0 (0.0%)	19	2 (10.5%)	0.035 (0.002, 0.710)	0.031 (0.001, 0.675)	-10.5% (-24.3%, 3.3%)	0.0201*	0.9762
other	30	0 (0.0%)	4	0 (0.0%)	0.161 (0.004, 7.242)	0.148 (0.003, 8.409)	NE (NE, NE)	NE	
missing	2	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
Region group									
North-America	21	0 (0.0%)	5	0 (0.0%)	0.273 (0.006, 12.370)	0.256 (0.005, 14.396)	NE (NE, NE)	NE	0.8905
Europe	54	0 (0.0%)	10	1 (10.0%)	0.067 (0.003, 1.532)	0.058 (0.002, 1.535)	-10.0% (-28.6%, 8.6%)	0.1563	
Rest of World	69	0 (0.0%)	9	1 (11.1%)	0.048 (0.002, 1.091)	0.041 (0.002, 1.082)	-11.1% (-31.6%, 9.4%)	0.1154	

Notes:
All analyses use unstratified methods.Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively.In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
[*] p-value <0.05
NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:06:03

TABLE 11.3.32: Binary Outcome Analysis: Non-Severe Treatment Emergent Adverse Event - PT Glomerular filtration rate decreased - Safety Population
Table page 2 of 3.

	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN				P-val [2] for
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	trt*subgroup interaction
Weight group									
< 65 kg	52	0 (0.0%)	4	2 (50.0%)	0.019 (0.001, 0.341)	0.010 (0.000, 0.256)	-50.0% (-99.0%, -1.0%)	0.0039*	0.0378*
>= 65 kg	89	0 (0.0%)	19	0 (0.0%)	0.222 (0.005, 10.868)	0.218 (0.004, 11.320)	NE (NE, NE)	NE	
missing	3	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
NIS at baseline group									
< 50	87	0 (0.0%)	17	2 (11.8%)	0.041 (0.002, 0.817)	0.035 (0.002, 0.774)	-11.8% (-27.1%, 3.6%)	0.0254*	0.5435
>=50	57	0 (0.0%)	7	0 (0.0%)	0.138 (0.003, 6.479)	0.130 (0.002, 7.073)	NE (NE, NE)	NE	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	0 (0.0%)	15	2 (13.3%)	0.032 (0.002, 0.630)	0.027 (0.001, 0.590)	-13.3% (-30.5%, 3.9%)	0.0160*	0.3653
no	44	0 (0.0%)	9	0 (0.0%)	0.222 (0.005, 10.543)	0.213 (0.004, 11.448)	NE (NE, NE)	NE	
V30M Mutation group									
yes	85	0 (0.0%)	16	2 (12.5%)	0.040 (0.002, 0.787)	0.034 (0.002, 0.743)	-12.5% (-28.7%, 3.7%)	0.0238*	0.4557
no	59	0 (0.0%)	8	0 (0.0%)	0.150 (0.003, 7.097)	0.143 (0.003, 7.686)	NE (NE, NE)	NE	
Disease Stage group									
Stage 1	115	0 (0.0%)	18	2 (11.1%)	0.033 (0.002, 0.656)	0.029 (0.001, 0.622)	-11.1% (-25.6%, 3.4%)	0.0174*	0.6077
Stage 2	29	0 (0.0%)	6	0 (0.0%)	0.233 (0.005, 10.776)	0.220 (0.004, 12.162)	NE (NE, NE)	NE	

Notes:
All analyses use unstratified methods.Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively.In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
[*] p-value <0.05
NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:06:03

TABLE 11.3.32: Binary Outcome Analysis: Non-Severe Treatment Emergent Adverse Event - PT Glomerular filtration rate decreased - Safety Population
Table page 3 of 3.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL									
yes	100	0 (0.0%)	15	2 (13.3%)	0.032 (0.002, 0.630)	0.027 (0.001, 0.590)	-13.3% (-30.5%, 3.9%)	0.0160*	0.3653
no	44	0 (0.0%)	9	0 (0.0%)	0.222 (0.005, 10.543)	0.213 (0.004, 11.448)	NE (NE, NE)	NE	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis									
yes	39	0 (0.0%)	7	0 (0.0%)	0.200 (0.004, 9.359)	0.190 (0.003, 10.335)	NE (NE, NE)	NE	0.5249
no	105	0 (0.0%)	17	2 (11.8%)	0.034 (0.002, 0.679)	0.029 (0.001, 0.641)	-11.8% (-27.1%, 3.6%)	0.0184*	
Cardiomyopathy									
yes	49	0 (0.0%)	9	0 (0.0%)	0.200 (0.004, 9.500)	0.192 (0.004, 10.281)	NE (NE, NE)	NE	0.3697
no	95	0 (0.0%)	15	2 (13.3%)	0.033 (0.002, 0.663)	0.028 (0.001, 0.621)	-13.3% (-30.5%, 3.9%)	0.0175*	

Notes:
All analyses use unstratified methods.Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively.In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
[*] p-value <0.05
NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:06:03

TABLE 11.3.33: Binary Outcome Analysis: Non-Severe Treatment Emergent Adverse Event - PT Decreased appetite - Safety Population

Table page 1 of 3.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Overall									
Safety Population	144	0 (0.0%)	24	3 (12.5%)	0.025 (0.001, 0.462)	0.021 (0.001, 0.426)	-12.5% (-25.7%, 0.7%)	0.0026*	--
Age group									
< 65 years	100	0 (0.0%)	16	3 (18.8%)	0.024 (0.001, 0.445)	0.019 (0.001, 0.392)	-18.8% (-37.9%, 0.4%)	0.0022*	0.2659
>= 65 years	44	0 (0.0%)	8	0 (0.0%)	0.200 (0.004, 9.437)	0.191 (0.004, 10.304)	NE (NE, NE)	NE	
Sex group									
Male	100	0 (0.0%)	16	0 (0.0%)	0.168 (0.003, 8.201)	0.164 (0.003, 8.564)	NE (NE, NE)	NE	0.0185*
Female	44	0 (0.0%)	8	3 (37.5%)	0.029 (0.002, 0.507)	0.018 (0.001, 0.389)	-37.5% (-71.0%, -4.0%)	0.0025*	
Race group									
white	112	0 (0.0%)	19	3 (15.8%)	0.025 (0.001, 0.471)	0.021 (0.001, 0.424)	-15.8% (-32.2%, 0.6%)	0.0026*	0.8855
other	30	0 (0.0%)	4	0 (0.0%)	0.161 (0.004, 7.242)	0.148 (0.003, 8.409)	NE (NE, NE)	NE	
missing	2	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
Region group									
North-America	21	0 (0.0%)	5	0 (0.0%)	0.273 (0.006, 12.370)	0.256 (0.005, 14.396)	NE (NE, NE)	NE	0.6153
Europe	54	0 (0.0%)	10	1 (10.0%)	0.067 (0.003, 1.532)	0.058 (0.002, 1.535)	-10.0% (-28.6%, 8.6%)	0.1563	
Rest of World	69	0 (0.0%)	9	2 (22.2%)	0.029 (0.001, 0.553)	0.022 (0.001, 0.493)	-22.2% (-49.4%, 4.9%)	0.0120*	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05

NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:06:07

TABLE 11.3.33: Binary Outcome Analysis: Non-Severe Treatment Emergent Adverse Event - PT Decreased appetite - Safety Population

Table page 2 of 3.

	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN				P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	
Weight group									
< 65 kg	52	0 (0.0%)	4	2 (50.0%)	0.019 (0.001, 0.341)	0.010 (0.000, 0.256)	-50.0% (-99.0%, -1.0%)	0.0039*	0.1173
>= 65 kg	89	0 (0.0%)	19	1 (5.3%)	0.074 (0.003, 1.752)	0.069 (0.003, 1.758)	-5.3% (-15.3%, 4.8%)	0.1759	
missing	3	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
NIS at baseline group									
< 50	87	0 (0.0%)	17	3 (17.6%)	0.029 (0.002, 0.542)	0.024 (0.001, 0.483)	-17.6% (-35.8%, 0.5%)	0.0037*	0.3499
>=50	57	0 (0.0%)	7	0 (0.0%)	0.138 (0.003, 6.479)	0.130 (0.002, 7.073)	NE (NE, NE)	NE	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	0 (0.0%)	15	3 (20.0%)	0.023 (0.001, 0.418)	0.018 (0.001, 0.364)	-20.0% (-40.2%, 0.2%)	0.0018*	0.2037
no	44	0 (0.0%)	9	0 (0.0%)	0.222 (0.005, 10.543)	0.213 (0.004, 11.448)	NE (NE, NE)	NE	
V30M Mutation group									
yes	85	0 (0.0%)	16	3 (18.8%)	0.028 (0.002, 0.522)	0.023 (0.001, 0.461)	-18.8% (-37.9%, 0.4%)	0.0034*	0.2737
no	59	0 (0.0%)	8	0 (0.0%)	0.150 (0.003, 7.097)	0.143 (0.003, 7.686)	NE (NE, NE)	NE	
Disease Stage group									
Stage 1	115	0 (0.0%)	18	3 (16.7%)	0.023 (0.001, 0.435)	0.019 (0.001, 0.389)	-16.7% (-33.9%, 0.5%)	0.0021*	0.4178
Stage 2	29	0 (0.0%)	6	0 (0.0%)	0.233 (0.005, 10.776)	0.220 (0.004, 12.162)	NE (NE, NE)	NE	

Notes:

All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.

[*] p-value <0.05

NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:06:07

TABLE 11.3.33: Binary Outcome Analysis: Non-Severe Treatment Emergent Adverse Event - PT Decreased appetite - Safety Population

Table page 3 of 3.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL									
yes	100	0 (0.0%)	15	3 (20.0%)	0.023 (0.001, 0.418)	0.018 (0.001, 0.364)	-20.0% (-40.2%, 0.2%)	0.0018*	0.2037
no	44	0 (0.0%)	9	0 (0.0%)	0.222 (0.005, 10.543)	0.213 (0.004, 11.448)	NE (NE, NE)	NE	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis									
yes	39	0 (0.0%)	7	0 (0.0%)	0.200 (0.004, 9.359)	0.190 (0.003, 10.335)	NE (NE, NE)	NE	0.3380
no	105	0 (0.0%)	17	3 (17.6%)	0.024 (0.001, 0.450)	0.020 (0.001, 0.400)	-17.6% (-35.8%, 0.5%)	0.0023*	
Cardiomyopathy									
yes	49	0 (0.0%)	9	0 (0.0%)	0.200 (0.004, 9.500)	0.192 (0.004, 10.281)	NE (NE, NE)	NE	0.2061
no	95	0 (0.0%)	15	3 (20.0%)	0.024 (0.001, 0.439)	0.019 (0.001, 0.384)	-20.0% (-40.2%, 0.2%)	0.0021*	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05
 NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:06:08

TABLE 11.3.34: Binary Outcome Analysis: Non-Severe Treatment Emergent Adverse Event - SOC Musculoskeletal and connective tissue disorders - Safety Population

Table page 1 of 3.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Overall									
Safety Population	144	12 (8.3%)	24	14 (58.3%)	0.143 (0.075, 0.271)	0.065 (0.024, 0.177)	-50.0% (-70.2%, -29.8%)	<0.0001*	--
Age group									
< 65 years	100	6 (6.0%)	16	8 (50.0%)	0.120 (0.048, 0.300)	0.064 (0.018, 0.230)	-44.0% (-68.9%, -19.1%)	<0.0001*	0.3056
>= 65 years	44	6 (13.6%)	8	6 (75.0%)	0.182 (0.078, 0.423)	0.053 (0.009, 0.324)	-61.4% (-93.0%, -29.7%)	0.0010*	
Sex group									
Male	100	7 (7.0%)	16	8 (50.0%)	0.140 (0.059, 0.333)	0.075 (0.022, 0.261)	-43.0% (-68.0%, -18.0%)	<0.0001*	0.2739
Female	44	5 (11.4%)	8	6 (75.0%)	0.152 (0.061, 0.379)	0.043 (0.007, 0.272)	-63.6% (-95.1%, -32.2%)	0.0005*	
Race group									
white	112	11 (9.8%)	19	11 (57.9%)	0.170 (0.086, 0.335)	0.079 (0.026, 0.239)	-48.1% (-70.9%, -25.2%)	<0.0001*	0.9062
other	30	1 (3.3%)	4	2 (50.0%)	0.067 (0.008, 0.579)	0.034 (0.002, 0.565)	-46.7% (-96.1%, 2.8%)	0.0307*	
missing	2	0 (0.0%)	1	1 (100.0%)	NC	NC	NC	NC	
Region group									
North-America	21	4 (19.0%)	5	3 (60.0%)	0.317 (0.102, 0.988)	0.157 (0.019, 1.274)	-41.0% (-87.1%, 5.2%)	0.1014	0.9858
Europe	54	5 (9.3%)	10	6 (60.0%)	0.154 (0.058, 0.410)	0.068 (0.014, 0.325)	-50.7% (-82.1%, -19.4%)	0.0009*	
Rest of World	69	3 (4.3%)	9	5 (55.6%)	0.078 (0.022, 0.274)	0.036 (0.006, 0.210)	-51.2% (-84.0%, -18.4%)	0.0003*	

Notes:
 All analyses use unstratified methods.Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively.In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05
 NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:06:11

TABLE 11.3.34: Binary Outcome Analysis: Non-Severe Treatment Emergent Adverse Event - SOC Musculoskeletal and connective tissue disorders - Safety Population

Table page 2 of 3.

	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN				P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	
Weight group									
< 65 kg	52	4 (7.7%)	4	3 (75.0%)	0.103 (0.034, 0.308)	0.028 (0.002, 0.333)	-67.3% (-100.0%, -24.3%)	0.0048*	0.6204
>= 65 kg	89	8 (9.0%)	19	10 (52.6%)	0.171 (0.078, 0.375)	0.089 (0.028, 0.283)	-43.6% (-66.9%, -20.4%)	<0.0001*	
missing	3	0 (0.0%)	1	1 (100.0%)	NC	NC	NC	NC	
NIS at baseline group									
< 50	87	7 (8.0%)	17	12 (70.6%)	0.114 (0.053, 0.247)	0.036 (0.010, 0.134)	-62.5% (-84.9%, -40.1%)	<0.0001*	0.0560
>=50	57	5 (8.8%)	7	2 (28.6%)	0.307 (0.073, 1.295)	0.240 (0.037, 1.574)	-19.8% (-54.1%, 14.5%)	0.1655	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	10 (10.0%)	15	10 (66.7%)	0.150 (0.075, 0.299)	0.056 (0.016, 0.195)	-56.7% (-81.2%, -32.1%)	<0.0001*	0.3448
no	44	2 (4.5%)	9	4 (44.4%)	0.102 (0.022, 0.476)	0.060 (0.009, 0.412)	-39.9% (-72.9%, -6.9%)	0.0054*	
V30M Mutation group									
yes	85	8 (9.4%)	16	10 (62.5%)	0.151 (0.070, 0.322)	0.062 (0.018, 0.217)	-53.1% (-77.6%, -28.6%)	<0.0001*	0.5995
no	59	4 (6.8%)	8	4 (50.0%)	0.136 (0.042, 0.438)	0.073 (0.013, 0.405)	-43.2% (-78.5%, -8.0%)	0.0052*	
Disease Stage group									
Stage 1	115	7 (6.1%)	18	12 (66.7%)	0.091 (0.041, 0.201)	0.032 (0.009, 0.112)	-60.6% (-82.8%, -38.4%)	<0.0001*	0.1020
Stage 2	29	5 (17.2%)	6	2 (33.3%)	0.517 (0.130, 2.065)	0.417 (0.059, 2.934)	-16.1% (-56.2%, 24.1%)	0.5762	

Notes:
All analyses use unstratified methods.Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively.In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
[*] p-value <0.05
NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:06:11

TABLE 11.3.34: Binary Outcome Analysis: Non-Severe Treatment Emergent Adverse Event - SOC Musculoskeletal and connective tissue disorders - Safety Population

Table page 3 of 3.

EPLONTERSEN			INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL									
yes	100	10 (10.0%)	15	10 (66.7%)	0.150 (0.075, 0.299)	0.056 (0.016, 0.195)	-56.7% (-81.2%, -32.1%)	<0.0001*	0.3448
no	44	2 (4.5%)	9	4 (44.4%)	0.102 (0.022, 0.476)	0.060 (0.009, 0.412)	-39.9% (-72.9%, -6.9%)	0.0054*	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis									
yes	39	5 (12.8%)	7	3 (42.9%)	0.299 (0.092, 0.977)	0.196 (0.034, 1.148)	-30.0% (-68.2%, 8.1%)	0.0890	0.2704
no	105	7 (6.7%)	17	11 (64.7%)	0.103 (0.046, 0.229)	0.039 (0.011, 0.137)	-58.0% (-81.3%, -34.8%)	<0.0001*	
Cardiomyopathy									
yes	49	5 (10.2%)	9	4 (44.4%)	0.230 (0.076, 0.694)	0.142 (0.028, 0.709)	-34.2% (-67.8%, -0.7%)	0.0252*	0.2613
no	95	7 (7.4%)	15	10 (66.7%)	0.111 (0.050, 0.245)	0.040 (0.011, 0.149)	-59.3% (-83.7%, -34.9%)	<0.0001*	

Notes:
All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
[*] p-value <0.05
NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:06:12

TABLE 11.3.35: Binary Outcome Analysis: Non-Severe Treatment Emergent Adverse Event - PT Arthralgia - Safety Population

Table page 1 of 3.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Overall									
Safety Population	144	2 (1.4%)	24	4 (16.7%)	0.083 (0.016, 0.430)	0.070 (0.012, 0.410)	-15.3% (-30.3%, -0.2%)	0.0041*	--
Age group									
< 65 years	100	1 (1.0%)	16	0 (0.0%)	0.505 (0.021, 11.891)	0.497 (0.019, 12.737)	1.0% (-1.0%, 3.0%)	1.0000	0.0059*
>= 65 years	44	1 (2.3%)	8	4 (50.0%)	0.045 (0.006, 0.356)	0.023 (0.002, 0.261)	-47.7% (-82.7%, -12.8%)	0.0012*	
Sex group									
Male	100	1 (1.0%)	16	2 (12.5%)	0.080 (0.008, 0.832)	0.071 (0.006, 0.832)	-11.5% (-27.8%, 4.8%)	0.0496*	0.4948
Female	44	1 (2.3%)	8	2 (25.0%)	0.091 (0.009, 0.888)	0.070 (0.005, 0.892)	-22.7% (-53.1%, 7.6%)	0.0583	
Race group									
white	112	2 (1.8%)	19	4 (21.1%)	0.085 (0.017, 0.431)	0.068 (0.011, 0.405)	-19.3% (-37.8%, -0.8%)	0.0041*	0.8305
other	30	0 (0.0%)	4	0 (0.0%)	0.161 (0.004, 7.242)	0.148 (0.003, 8.409)	NE (NE, NE)	NE	
missing	2	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
Region group									
North-America	21	0 (0.0%)	5	3 (60.0%)	0.039 (0.002, 0.655)	0.017 (0.001, 0.424)	-60.0% (-100.0%, -17.1%)	0.0038*	0.0391*
Europe	54	2 (3.7%)	10	1 (10.0%)	0.370 (0.037, 3.708)	0.346 (0.028, 4.228)	-6.3% (-25.6%, 13.0%)	0.4047	
Rest of World	69	0 (0.0%)	9	0 (0.0%)	0.143 (0.003, 6.805)	0.137 (0.003, 7.302)	NE (NE, NE)	NE	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05
 NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:06:15

TABLE 11.3.35: Binary Outcome Analysis: Non-Severe Treatment Emergent Adverse Event - PT Arthralgia - Safety Population

Table page 2 of 3.

	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN				P-val [2] for
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	trt*subgroup interaction
Weight group									
< 65 kg	52	0 (0.0%)	4	0 (0.0%)	0.094 (0.002, 4.264)	0.086 (0.002, 4.853)	NE (NE, NE)	NE	0.8613
>= 65 kg	89	2 (2.2%)	19	4 (21.1%)	0.107 (0.021, 0.541)	0.086 (0.014, 0.513)	-18.8% (-37.4%, -0.2%)	0.0085*	
missing	3	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
NIS at baseline group									
< 50	87	1 (1.1%)	17	4 (23.5%)	0.049 (0.006, 0.411)	0.038 (0.004, 0.365)	-22.4% (-42.7%, -2.1%)	0.0023*	0.2338
>=50	57	1 (1.8%)	7	0 (0.0%)	0.414 (0.018, 9.316)	0.398 (0.015, 10.690)	1.8% (-1.7%, 5.2%)	1.0000	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	2 (2.0%)	15	2 (13.3%)	0.150 (0.023, 0.986)	0.133 (0.017, 1.024)	-11.3% (-28.8%, 6.1%)	0.0820	0.4358
no	44	0 (0.0%)	9	2 (22.2%)	0.044 (0.002, 0.856)	0.034 (0.001, 0.774)	-22.2% (-49.4%, 4.9%)	0.0261*	
V30M Mutation group									
yes	85	1 (1.2%)	16	2 (12.5%)	0.094 (0.009, 0.977)	0.083 (0.007, 0.982)	-11.3% (-27.7%, 5.0%)	0.0646	0.4686
no	59	1 (1.7%)	8	2 (25.0%)	0.068 (0.007, 0.666)	0.052 (0.004, 0.658)	-23.3% (-53.5%, 6.9%)	0.0357*	
Disease Stage group									
Stage 1	115	1 (0.9%)	18	4 (22.2%)	0.039 (0.005, 0.331)	0.031 (0.003, 0.294)	-21.4% (-40.6%, -2.1%)	0.0011*	0.2654
Stage 2	29	1 (3.4%)	6	0 (0.0%)	0.700 (0.032, 15.431)	0.684 (0.025, 18.776)	3.4% (-3.2%, 10.1%)	1.0000	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05
 NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:06:15

TABLE 11.3.35: Binary Outcome Analysis: Non-Severe Treatment Emergent Adverse Event - PT Arthralgia - Safety Population

Table page 3 of 3.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL									
yes	100	2 (2.0%)	15	2 (13.3%)	0.150 (0.023, 0.986)	0.133 (0.017, 1.024)	-11.3% (-28.8%, 6.1%)	0.0820	0.4358
no	44	0 (0.0%)	9	2 (22.2%)	0.044 (0.002, 0.856)	0.034 (0.001, 0.774)	-22.2% (-49.4%, 4.9%)	0.0261*	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis									
yes	39	1 (2.6%)	7	1 (14.3%)	0.179 (0.013, 2.547)	0.158 (0.009, 2.877)	-11.7% (-38.1%, 14.7%)	0.2841	0.7791
no	105	1 (1.0%)	17	3 (17.6%)	0.054 (0.006, 0.489)	0.045 (0.004, 0.462)	-16.7% (-34.9%, 1.5%)	0.0084*	
Cardiomyopathy									
yes	49	1 (2.0%)	9	1 (11.1%)	0.184 (0.013, 2.677)	0.167 (0.009, 2.943)	-9.1% (-30.0%, 11.8%)	0.2886	0.5307
no	95	1 (1.1%)	15	3 (20.0%)	0.053 (0.006, 0.473)	0.043 (0.004, 0.442)	-18.9% (-39.3%, 1.4%)	0.0077*	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05
 NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:06:16

TABLE 11.3.36: Binary Outcome Analysis: Non-Severe Treatment Emergent Adverse Event - PT Myalgia - Safety Population

Table page 1 of 3.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Overall									
Safety Population	144	2 (1.4%)	24	5 (20.8%)	0.067 (0.014, 0.324)	0.054 (0.010, 0.295)	-19.4% (-35.8%, -3.1%)	0.0007*	--
Age group									
< 65 years	100	1 (1.0%)	16	4 (25.0%)	0.040 (0.005, 0.336)	0.030 (0.003, 0.294)	-24.0% (-45.3%, -2.7%)	0.0012*	0.4315
>= 65 years	44	1 (2.3%)	8	1 (12.5%)	0.182 (0.013, 2.619)	0.163 (0.009, 2.913)	-10.2% (-33.6%, 13.1%)	0.2866	
Sex group									
Male	100	0 (0.0%)	16	3 (18.8%)	0.024 (0.001, 0.445)	0.019 (0.001, 0.392)	-18.8% (-37.9%, 0.4%)	0.0022*	0.9480
Female	44	2 (4.5%)	8	2 (25.0%)	0.182 (0.030, 1.110)	0.143 (0.017, 1.212)	-20.5% (-51.1%, 10.2%)	0.1072	
Race group									
white	112	2 (1.8%)	19	4 (21.1%)	0.085 (0.017, 0.431)	0.068 (0.011, 0.405)	-19.3% (-37.8%, -0.8%)	0.0041*	0.8856
other	30	0 (0.0%)	4	1 (25.0%)	0.054 (0.003, 1.144)	0.038 (0.001, 1.131)	-25.0% (-67.4%, 17.4%)	0.1176	
missing	2	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
Region group									
North-America	21	1 (4.8%)	5	0 (0.0%)	0.818 (0.038, 17.637)	0.805 (0.029, 22.625)	4.8% (-4.3%, 13.9%)	1.0000	0.1380
Europe	54	0 (0.0%)	10	4 (40.0%)	0.022 (0.001, 0.384)	0.013 (0.001, 0.275)	-40.0% (-70.4%, -9.6%)	0.0003*	
Rest of World	69	1 (1.4%)	9	1 (11.1%)	0.130 (0.009, 1.909)	0.118 (0.007, 2.069)	-9.7% (-30.4%, 11.1%)	0.2188	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05
 NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:06:19

TABLE 11.3.36: Binary Outcome Analysis: Non-Severe Treatment Emergent Adverse Event - PT Myalgia - Safety Population

Table page 2 of 3.

	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN				P-val [2] for
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	trt*subgroup interaction
Weight group									
< 65 kg	52	0 (0.0%)	4	2 (50.0%)	0.019 (0.001, 0.341)	0.010 (0.000, 0.256)	-50.0% (-99.0%, -1.0%)	0.0039*	0.2853
>= 65 kg	89	2 (2.2%)	19	3 (15.8%)	0.142 (0.026, 0.794)	0.123 (0.019, 0.793)	-13.5% (-30.2%, 3.1%)	0.0372*	
missing	3	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
NIS at baseline group									
< 50	87	1 (1.1%)	17	5 (29.4%)	0.039 (0.005, 0.314)	0.028 (0.003, 0.260)	-28.3% (-50.0%, -6.5%)	0.0004*	0.1419
>=50	57	1 (1.8%)	7	0 (0.0%)	0.414 (0.018, 9.316)	0.398 (0.015, 10.690)	1.8% (-1.7%, 5.2%)	1.0000	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	2 (2.0%)	15	3 (20.0%)	0.100 (0.018, 0.550)	0.082 (0.012, 0.539)	-18.0% (-38.4%, 2.4%)	0.0156*	0.7379
no	44	0 (0.0%)	9	2 (22.2%)	0.044 (0.002, 0.856)	0.034 (0.001, 0.774)	-22.2% (-49.4%, 4.9%)	0.0261*	
V30M Mutation group									
yes	85	1 (1.2%)	16	4 (25.0%)	0.047 (0.006, 0.394)	0.036 (0.004, 0.347)	-23.8% (-45.2%, -2.5%)	0.0020*	0.4503
no	59	1 (1.7%)	8	1 (12.5%)	0.136 (0.009, 1.961)	0.121 (0.007, 2.151)	-10.8% (-34.0%, 12.3%)	0.2261	
Disease Stage group									
Stage 1	115	1 (0.9%)	18	5 (27.8%)	0.031 (0.004, 0.253)	0.023 (0.002, 0.210)	-26.9% (-47.7%, -6.1%)	0.0001*	0.1742
Stage 2	29	1 (3.4%)	6	0 (0.0%)	0.700 (0.032, 15.431)	0.684 (0.025, 18.776)	3.4% (-3.2%, 10.1%)	1.0000	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05

NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:06:20

TABLE 11.3.36: Binary Outcome Analysis: Non-Severe Treatment Emergent Adverse Event - PT Myalgia - Safety Population

Table page 3 of 3.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL									
yes	100	2 (2.0%)	15	3 (20.0%)	0.100 (0.018, 0.550)	0.082 (0.012, 0.539)	-18.0% (-38.4%, 2.4%)	0.0156*	0.7379
no	44	0 (0.0%)	9	2 (22.2%)	0.044 (0.002, 0.856)	0.034 (0.001, 0.774)	-22.2% (-49.4%, 4.9%)	0.0261*	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis									
yes	39	1 (2.6%)	7	1 (14.3%)	0.179 (0.013, 2.547)	0.158 (0.009, 2.877)	-11.7% (-38.1%, 14.7%)	0.2841	0.5579
no	105	1 (1.0%)	17	4 (23.5%)	0.040 (0.005, 0.341)	0.031 (0.003, 0.301)	-22.6% (-42.8%, -2.3%)	0.0012*	
Cardiomyopathy									
yes	49	1 (2.0%)	9	2 (22.2%)	0.092 (0.009, 0.909)	0.073 (0.006, 0.914)	-20.2% (-47.6%, 7.3%)	0.0599	0.9342
no	95	1 (1.1%)	15	3 (20.0%)	0.053 (0.006, 0.473)	0.043 (0.004, 0.442)	-18.9% (-39.3%, 1.4%)	0.0077*	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05
 NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:06:20

TABLE 11.3.37: Binary Outcome Analysis: Non-Severe Treatment Emergent Adverse Event - PT Pain in extremity - Safety Population

Table page 1 of 3.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Overall									
Safety Population	144	1 (0.7%)	24	3 (12.5%)	0.056 (0.006, 0.512)	0.049 (0.005, 0.493)	-11.8% (-25.1%, 1.5%)	0.0094*	--
Age group									
< 65 years	100	1 (1.0%)	16	2 (12.5%)	0.080 (0.008, 0.832)	0.071 (0.006, 0.832)	-11.5% (-27.8%, 4.8%)	0.0496*	0.7819
>= 65 years	44	0 (0.0%)	8	1 (12.5%)	0.067 (0.003, 1.509)	0.056 (0.002, 1.512)	-12.5% (-35.4%, 10.4%)	0.1538	
Sex group									
Male	100	1 (1.0%)	16	1 (6.3%)	0.160 (0.011, 2.432)	0.152 (0.009, 2.553)	-5.3% (-17.3%, 6.8%)	0.2579	0.1490
Female	44	0 (0.0%)	8	2 (25.0%)	0.040 (0.002, 0.765)	0.029 (0.001, 0.679)	-25.0% (-55.0%, 5.0%)	0.0211*	
Race group									
white	112	1 (0.9%)	19	3 (15.8%)	0.057 (0.006, 0.516)	0.048 (0.005, 0.490)	-14.9% (-31.4%, 1.6%)	0.0096*	0.9305
other	30	0 (0.0%)	4	0 (0.0%)	0.161 (0.004, 7.242)	0.148 (0.003, 8.409)	NE (NE, NE)	NE	
missing	2	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
Region group									
North-America	21	1 (4.8%)	5	1 (20.0%)	0.238 (0.018, 3.188)	0.200 (0.010, 3.908)	-15.2% (-51.5%, 21.0%)	0.3538	0.9881
Europe	54	0 (0.0%)	10	1 (10.0%)	0.067 (0.003, 1.532)	0.058 (0.002, 1.535)	-10.0% (-28.6%, 8.6%)	0.1563	
Rest of World	69	0 (0.0%)	9	1 (11.1%)	0.048 (0.002, 1.091)	0.041 (0.002, 1.082)	-11.1% (-31.6%, 9.4%)	0.1154	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05

NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:06:23

TABLE 11.3.37: Binary Outcome Analysis: Non-Severe Treatment Emergent Adverse Event - PT Pain in extremity - Safety Population

Table page 2 of 3.

EPLONTERSEN			INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Weight group									
< 65 kg	52	0 (0.0%)	4	0 (0.0%)	0.094 (0.002, 4.264)	0.086 (0.002, 4.853)	NE (NE, NE)	NE	0.3911
>= 65 kg	89	1 (1.1%)	19	2 (10.5%)	0.107 (0.010, 1.118)	0.097 (0.008, 1.126)	-9.4% (-23.4%, 4.6%)	0.0793	
missing	3	0 (0.0%)	1	1 (100.0%)	NC	NC	NC	NC	
NIS at baseline group									
< 50	87	1 (1.1%)	17	3 (17.6%)	0.065 (0.007, 0.589)	0.054 (0.005, 0.559)	-16.5% (-34.8%, 1.8%)	0.0134*	0.4264
>=50	57	0 (0.0%)	7	0 (0.0%)	0.138 (0.003, 6.479)	0.130 (0.002, 7.073)	NE (NE, NE)	NE	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	0 (0.0%)	15	2 (13.3%)	0.032 (0.002, 0.630)	0.027 (0.001, 0.590)	-13.3% (-30.5%, 3.9%)	0.0160*	0.6765
no	44	1 (2.3%)	9	1 (11.1%)	0.205 (0.014, 2.976)	0.186 (0.011, 3.290)	-8.8% (-29.8%, 12.2%)	0.3135	
V30M Mutation group									
yes	85	1 (1.2%)	16	1 (6.3%)	0.188 (0.012, 2.857)	0.179 (0.011, 3.013)	-5.1% (-17.2%, 7.0%)	0.2931	0.1407
no	59	0 (0.0%)	8	2 (25.0%)	0.030 (0.002, 0.576)	0.022 (0.001, 0.506)	-25.0% (-55.0%, 5.0%)	0.0127*	
Disease Stage group									
Stage 1	115	0 (0.0%)	18	3 (16.7%)	0.023 (0.001, 0.435)	0.019 (0.001, 0.389)	-16.7% (-33.9%, 0.5%)	0.0021*	0.3372
Stage 2	29	1 (3.4%)	6	0 (0.0%)	0.700 (0.032, 15.431)	0.684 (0.025, 18.776)	3.4% (-3.2%, 10.1%)	1.0000	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05

NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:06:24

TABLE 11.3.37: Binary Outcome Analysis: Non-Severe Treatment Emergent Adverse Event - PT Pain in extremity - Safety Population

Table page 3 of 3.

EPLONTERSEN			INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL									
yes	100	0 (0.0%)	15	2 (13.3%)	0.032 (0.002, 0.630)	0.027 (0.001, 0.590)	-13.3% (-30.5%, 3.9%)	0.0160*	0.6765
no	44	1 (2.3%)	9	1 (11.1%)	0.205 (0.014, 2.976)	0.186 (0.011, 3.290)	-8.8% (-29.8%, 12.2%)	0.3135	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis									
yes	39	0 (0.0%)	7	1 (14.3%)	0.067 (0.003, 1.494)	0.055 (0.002, 1.497)	-14.3% (-40.2%, 11.6%)	0.1522	0.6605
no	105	1 (1.0%)	17	2 (11.8%)	0.081 (0.008, 0.845)	0.072 (0.006, 0.845)	-10.8% (-26.2%, 4.6%)	0.0507	
Cardiomyopathy									
yes	49	0 (0.0%)	9	1 (11.1%)	0.067 (0.003, 1.522)	0.057 (0.002, 1.525)	-11.1% (-31.6%, 9.4%)	0.1552	0.9046
no	95	1 (1.1%)	15	2 (13.3%)	0.079 (0.008, 0.818)	0.069 (0.006, 0.817)	-12.3% (-29.6%, 5.0%)	0.0483*	

Notes:
 All analyses use unstratified methods.Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively.In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05
 NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.11.03 Binary Safety SOCPT Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:06:24

TABLE 11.4.1: Binary Outcome Analysis: Adverse Event of Special Interest: Any AESI - Safety Population

Table page 1 of 3.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Overall									
Safety Population	144	20 (13.9%)	24	6 (25.0%)	0.556 (0.249, 1.241)	0.484 (0.171, 1.366)	-11.1% (-29.3%, 7.1%)	0.2179	--
Age group									
< 65 years	100	12 (12.0%)	16	4 (25.0%)	0.480 (0.176, 1.306)	0.409 (0.113, 1.475)	-13.0% (-35.2%, 9.2%)	0.2324	0.7866
>= 65 years	44	8 (18.2%)	8	2 (25.0%)	0.727 (0.188, 2.817)	0.667 (0.113, 3.930)	-6.8% (-38.9%, 25.3%)	0.6415	
Sex group									
Male	100	12 (12.0%)	16	3 (18.8%)	0.640 (0.203, 2.021)	0.591 (0.147, 2.379)	-6.8% (-26.9%, 13.4%)	0.4332	0.5105
Female	44	8 (18.2%)	8	3 (37.5%)	0.485 (0.163, 1.445)	0.370 (0.073, 1.878)	-19.3% (-54.7%, 16.1%)	0.3428	
Race group									
white	112	13 (11.6%)	19	5 (26.3%)	0.441 (0.178, 1.095)	0.368 (0.114, 1.189)	-14.7% (-35.4%, 6.0%)	0.1399	0.9049
other	30	7 (23.3%)	4	1 (25.0%)	0.933 (0.152, 5.744)	0.913 (0.082, 10.228)	-1.7% (-46.7%, 43.4%)	1.0000	
missing	2	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
Region group									
North-America	21	1 (4.8%)	5	2 (40.0%)	0.119 (0.013, 1.067)	0.075 (0.005, 1.105)	-35.2% (-79.1%, 8.7%)	0.0846	0.4445
Europe	54	2 (3.7%)	10	1 (10.0%)	0.370 (0.037, 3.708)	0.346 (0.028, 4.228)	-6.3% (-25.6%, 13.0%)	0.4047	
Rest of World	69	17 (24.6%)	9	3 (33.3%)	0.739 (0.269, 2.033)	0.654 (0.147, 2.902)	-8.7% (-41.1%, 23.7%)	0.6867	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05

NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.11.04 Binary Safety AESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:16:49

TABLE 11.4.1: Binary Outcome Analysis: Adverse Event of Special Interest: Any AESI - Safety Population

Table page 2 of 3.

	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN				P-val [2] for
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	trt*subgroup interaction
Weight group									
< 65 kg	52	4 (7.7%)	4	2 (50.0%)	0.154 (0.040, 0.599)	0.083 (0.009, 0.759)	-42.3% (-91.8%, 7.2%)	0.0528	0.2963
>= 65 kg	89	15 (16.9%)	19	4 (21.1%)	0.801 (0.299, 2.145)	0.760 (0.221, 2.613)	-4.2% (-24.1%, 15.7%)	0.7407	
missing	3	1 (33.3%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
NIS at baseline group									
< 50	87	11 (12.6%)	17	5 (29.4%)	0.430 (0.171, 1.079)	0.347 (0.103, 1.176)	-16.8% (-39.5%, 6.0%)	0.1329	0.3611
>=50	57	9 (15.8%)	7	1 (14.3%)	1.105 (0.163, 7.472)	1.125 (0.121, 10.499)	1.5% (-26.1%, 29.1%)	1.0000	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	10 (10.0%)	15	5 (33.3%)	0.300 (0.119, 0.758)	0.222 (0.063, 0.781)	-23.3% (-47.9%, 1.2%)	0.0262*	0.0798
no	44	10 (22.7%)	9	1 (11.1%)	2.045 (0.298, 14.043)	2.353 (0.262, 21.133)	11.6% (-12.4%, 35.6%)	0.6652	
V30M Mutation group									
yes	85	10 (11.8%)	16	5 (31.3%)	0.376 (0.148, 0.955)	0.293 (0.084, 1.020)	-19.5% (-43.2%, 4.2%)	0.0591	0.2191
no	59	10 (16.9%)	8	1 (12.5%)	1.356 (0.199, 9.234)	1.429 (0.158, 12.930)	4.4% (-20.4%, 29.3%)	1.0000	
Disease Stage group									
Stage 1	115	14 (12.2%)	18	5 (27.8%)	0.438 (0.180, 1.069)	0.360 (0.112, 1.165)	-15.6% (-37.1%, 5.9%)	0.1376	0.3895
Stage 2	29	6 (20.7%)	6	1 (16.7%)	1.241 (0.181, 8.517)	1.304 (0.127, 13.372)	4.0% (-29.2%, 37.3%)	1.0000	

Notes:
All analyses use unstratified methods.Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively.In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
[*] p-value <0.05
NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.11.04 Binary Safety AESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:16:49

TABLE 11.4.1: Binary Outcome Analysis: Adverse Event of Special Interest: Any AESI - Safety Population

Table page 3 of 3.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL									
yes	100	10 (10.0%)	15	5 (33.3%)	0.300 (0.119, 0.758)	0.222 (0.063, 0.781)	-23.3% (-47.9%, 1.2%)	0.0262*	0.0798
no	44	10 (22.7%)	9	1 (11.1%)	2.045 (0.298, 14.043)	2.353 (0.262, 21.133)	11.6% (-12.4%, 35.6%)	0.6652	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis									
yes	39	6 (15.4%)	7	2 (28.6%)	0.538 (0.135, 2.148)	0.455 (0.071, 2.909)	-13.2% (-48.5%, 22.1%)	0.5874	0.8744
no	105	14 (13.3%)	17	4 (23.5%)	0.567 (0.211, 1.519)	0.500 (0.143, 1.752)	-10.2% (-31.4%, 11.0%)	0.2769	
Cardiomyopathy									
yes	49	7 (14.3%)	9	2 (22.2%)	0.643 (0.158, 2.611)	0.583 (0.100, 3.402)	-7.9% (-36.8%, 20.9%)	0.6189	0.7929
no	95	13 (13.7%)	15	4 (26.7%)	0.513 (0.193, 1.367)	0.436 (0.121, 1.576)	-13.0% (-36.4%, 10.4%)	0.2444	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05
 NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.11.04 Binary Safety AESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:16:49

TABLE 11.4.2: Binary Outcome Analysis: Adverse Event of Special Interest: Thrombocytopenia - Safety Population

Table page 1 of 3.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Overall									
Safety Population	144	1 (0.7%)	24	3 (12.5%)	0.056 (0.006, 0.512)	0.049 (0.005, 0.493)	-11.8% (-25.1%, 1.5%)	0.0094*	--
Age group									
< 65 years	100	0 (0.0%)	16	2 (12.5%)	0.034 (0.002, 0.671)	0.029 (0.001, 0.632)	-12.5% (-28.7%, 3.7%)	0.0180*	0.8033
>= 65 years	44	1 (2.3%)	8	1 (12.5%)	0.182 (0.013, 2.619)	0.163 (0.009, 2.913)	-10.2% (-33.6%, 13.1%)	0.2866	
Sex group									
Male	100	1 (1.0%)	16	1 (6.3%)	0.160 (0.011, 2.432)	0.152 (0.009, 2.553)	-5.3% (-17.3%, 6.8%)	0.2579	0.1490
Female	44	0 (0.0%)	8	2 (25.0%)	0.040 (0.002, 0.765)	0.029 (0.001, 0.679)	-25.0% (-55.0%, 5.0%)	0.0211*	
Race group									
white	112	1 (0.9%)	19	3 (15.8%)	0.057 (0.006, 0.516)	0.048 (0.005, 0.490)	-14.9% (-31.4%, 1.6%)	0.0096*	0.9305
other	30	0 (0.0%)	4	0 (0.0%)	0.161 (0.004, 7.242)	0.148 (0.003, 8.409)	NE (NE, NE)	NE	
missing	2	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
Region group									
North-America	21	0 (0.0%)	5	1 (20.0%)	0.091 (0.004, 1.960)	0.070 (0.002, 2.005)	-20.0% (-55.1%, 15.1%)	0.1923	0.7987
Europe	54	0 (0.0%)	10	1 (10.0%)	0.067 (0.003, 1.532)	0.058 (0.002, 1.535)	-10.0% (-28.6%, 8.6%)	0.1563	
Rest of World	69	1 (1.4%)	9	1 (11.1%)	0.130 (0.009, 1.909)	0.118 (0.007, 2.069)	-9.7% (-30.4%, 11.1%)	0.2188	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05
 NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.11.04 Binary Safety AESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:16:53

TABLE 11.4.2: Binary Outcome Analysis: Adverse Event of Special Interest: Thrombocytopenia - Safety Population

Table page 2 of 3.

	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN				P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	
Weight group									
< 65 kg	52	0 (0.0%)	4	2 (50.0%)	0.019 (0.001, 0.341)	0.010 (0.000, 0.256)	-50.0% (-99.0%, -1.0%)	0.0039*	0.0754
>= 65 kg	89	1 (1.1%)	19	1 (5.3%)	0.213 (0.014, 3.264)	0.205 (0.012, 3.424)	-4.1% (-14.4%, 6.1%)	0.3223	
missing	3	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
NIS at baseline group									
< 50	87	0 (0.0%)	17	3 (17.6%)	0.029 (0.002, 0.542)	0.024 (0.001, 0.483)	-17.6% (-35.8%, 0.5%)	0.0037*	0.3081
>=50	57	1 (1.8%)	7	0 (0.0%)	0.414 (0.018, 9.316)	0.398 (0.015, 10.690)	1.8% (-1.7%, 5.2%)	1.0000	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	0 (0.0%)	15	3 (20.0%)	0.023 (0.001, 0.418)	0.018 (0.001, 0.364)	-20.0% (-40.2%, 0.2%)	0.0018*	0.1671
no	44	1 (2.3%)	9	0 (0.0%)	0.667 (0.029, 15.195)	0.655 (0.025, 17.354)	2.3% (-2.1%, 6.7%)	1.0000	
V30M Mutation group									
yes	85	1 (1.2%)	16	3 (18.8%)	0.063 (0.007, 0.566)	0.052 (0.005, 0.534)	-17.6% (-36.8%, 1.7%)	0.0121*	0.3432
no	59	0 (0.0%)	8	0 (0.0%)	0.150 (0.003, 7.097)	0.143 (0.003, 7.686)	NE (NE, NE)	NE	
Disease Stage group									
Stage 1	115	0 (0.0%)	18	3 (16.7%)	0.023 (0.001, 0.435)	0.019 (0.001, 0.389)	-16.7% (-33.9%, 0.5%)	0.0021*	0.3372
Stage 2	29	1 (3.4%)	6	0 (0.0%)	0.700 (0.032, 15.431)	0.684 (0.025, 18.776)	3.4% (-3.2%, 10.1%)	1.0000	

Notes:
 All analyses use unstratified methods.Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively.In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05
 NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.11.04 Binary Safety AESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:16:53

TABLE 11.4.2: Binary Outcome Analysis: Adverse Event of Special Interest: Thrombocytopenia - Safety Population

Table page 3 of 3.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL									
yes	100	0 (0.0%)	15	3 (20.0%)	0.023 (0.001, 0.418)	0.018 (0.001, 0.364)	-20.0% (-40.2%, 0.2%)	0.0018*	0.1671
no	44	1 (2.3%)	9	0 (0.0%)	0.667 (0.029, 15.195)	0.655 (0.025, 17.354)	2.3% (-2.1%, 6.7%)	1.0000	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis									
yes	39	1 (2.6%)	7	0 (0.0%)	0.600 (0.027, 13.443)	0.584 (0.022, 15.763)	2.6% (-2.4%, 7.5%)	1.0000	0.2816
no	105	0 (0.0%)	17	3 (17.6%)	0.024 (0.001, 0.450)	0.020 (0.001, 0.400)	-17.6% (-35.8%, 0.5%)	0.0023*	
Cardiomyopathy									
yes	49	1 (2.0%)	9	0 (0.0%)	0.600 (0.026, 13.694)	0.588 (0.022, 15.543)	2.0% (-1.9%, 6.0%)	1.0000	0.1723
no	95	0 (0.0%)	15	3 (20.0%)	0.024 (0.001, 0.439)	0.019 (0.001, 0.384)	-20.0% (-40.2%, 0.2%)	0.0021*	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05
 NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.11.04 Binary Safety AESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:16:53

TABLE 11.4.3: Binary Outcome Analysis: Adverse Event of Special Interest: Glomerulonephritis - Safety Population
No events of this type occurred during the analyzed study period.

TABLE 11.4.4: Binary Outcome Analysis: Adverse Event of Special Interest: Ocular Adverse Events Related to Vitamin A Deficiency - Safety Population
Table page 1 of 3.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Overall									
Safety Population	144	19 (13.2%)	24	4 (16.7%)	0.792 (0.295, 2.126)	0.760 (0.234, 2.466)	-3.5% (-19.4%, 12.4%)	0.7475	--
Age group									
< 65 years	100	12 (12.0%)	16	3 (18.8%)	0.640 (0.203, 2.021)	0.591 (0.147, 2.379)	-6.8% (-26.9%, 13.4%)	0.4332	0.5608
>= 65 years	44	7 (15.9%)	8	1 (12.5%)	1.273 (0.180, 8.992)	1.324 (0.140, 12.510)	3.4% (-21.9%, 28.7%)	1.0000	
Sex group									
Male	100	11 (11.0%)	16	2 (12.5%)	0.880 (0.215, 3.609)	0.865 (0.173, 4.322)	-1.5% (-18.8%, 15.8%)	1.0000	0.7606
Female	44	8 (18.2%)	8	2 (25.0%)	0.727 (0.188, 2.817)	0.667 (0.113, 3.930)	-6.8% (-38.9%, 25.3%)	0.6415	
Race group									
white	112	12 (10.7%)	19	3 (15.8%)	0.679 (0.211, 2.182)	0.640 (0.162, 2.521)	-5.1% (-22.4%, 12.3%)	0.4566	0.9886
other	30	7 (23.3%)	4	1 (25.0%)	0.933 (0.152, 5.744)	0.913 (0.082, 10.228)	-1.7% (-46.7%, 43.4%)	1.0000	
missing	2	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
Region group									
North-America	21	1 (4.8%)	5	1 (20.0%)	0.238 (0.018, 3.188)	0.200 (0.010, 3.908)	-15.2% (-51.5%, 21.0%)	0.3538	0.6317
Europe	54	2 (3.7%)	10	0 (0.0%)	1.000 (0.051, 19.425)	1.000 (0.045, 22.372)	3.7% (-1.3%, 8.7%)	1.0000	
Rest of World	69	16 (23.2%)	9	3 (33.3%)	0.696 (0.251, 1.927)	0.604 (0.135, 2.691)	-10.1% (-42.5%, 22.2%)	0.6801	

Notes:
All analyses use unstratified methods.Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively.In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
[*] p-value <0.05
NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.11.04 Binary Safety AESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:16:58

TABLE 11.4.4: Binary Outcome Analysis: Adverse Event of Special Interest: Ocular Adverse Events Related to Vitamin A Deficiency - Safety Population
Table page 2 of 3.

	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN				P-val [2] for
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	trt*subgroup interaction
Weight group									
< 65 kg	52	4 (7.7%)	4	1 (25.0%)	0.308 (0.044, 2.143)	0.250 (0.021, 2.993)	-17.3% (-60.4%, 25.7%)	0.3196	0.6723
>= 65 kg	89	14 (15.7%)	19	3 (15.8%)	0.996 (0.317, 3.129)	0.996 (0.256, 3.874)	-0.1% (-18.1%, 18.0%)	1.0000	
missing	3	1 (33.3%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
NIS at baseline group									
< 50	87	11 (12.6%)	17	3 (17.6%)	0.716 (0.223, 2.299)	0.675 (0.167, 2.734)	-5.0% (-24.4%, 14.4%)	0.6966	0.7890
>=50	57	8 (14.0%)	7	1 (14.3%)	0.982 (0.143, 6.735)	0.980 (0.104, 9.248)	-0.3% (-27.7%, 27.2%)	1.0000	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	10 (10.0%)	15	3 (20.0%)	0.500 (0.155, 1.612)	0.444 (0.107, 1.846)	-10.0% (-31.1%, 11.1%)	0.3731	0.2734
no	44	9 (20.5%)	9	1 (11.1%)	1.841 (0.265, 12.779)	2.057 (0.227, 18.643)	9.3% (-14.4%, 33.1%)	1.0000	
V30M Mutation group									
yes	85	9 (10.6%)	16	3 (18.8%)	0.565 (0.171, 1.861)	0.513 (0.122, 2.151)	-8.2% (-28.4%, 12.1%)	0.3986	0.4758
no	59	10 (16.9%)	8	1 (12.5%)	1.356 (0.199, 9.234)	1.429 (0.158, 12.930)	4.4% (-20.4%, 29.3%)	1.0000	
Disease Stage group									
Stage 1	115	14 (12.2%)	18	3 (16.7%)	0.730 (0.233, 2.292)	0.693 (0.178, 2.700)	-4.5% (-22.7%, 13.7%)	0.7024	0.8035
Stage 2	29	5 (17.2%)	6	1 (16.7%)	1.034 (0.146, 7.336)	1.042 (0.099, 10.959)	0.6% (-32.3%, 33.4%)	1.0000	

Notes:
All analyses use unstratified methods.Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively.In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
[*] p-value <0.05
NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.11.04 Binary Safety AESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:16:58

TABLE 11.4.4: Binary Outcome Analysis: Adverse Event of Special Interest: Ocular Adverse Events Related to Vitamin A Deficiency - Safety Population
Table page 3 of 3.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL									
yes	100	10 (10.0%)	15	3 (20.0%)	0.500 (0.155, 1.612)	0.444 (0.107, 1.846)	-10.0% (-31.1%, 11.1%)	0.3731	0.2734
no	44	9 (20.5%)	9	1 (11.1%)	1.841 (0.265, 12.779)	2.057 (0.227, 18.643)	9.3% (-14.4%, 33.1%)	1.0000	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis									
yes	39	5 (12.8%)	7	2 (28.6%)	0.449 (0.108, 1.873)	0.368 (0.056, 2.432)	-15.8% (-50.8%, 19.3%)	0.2859	0.3513
no	105	14 (13.3%)	17	2 (11.8%)	1.133 (0.282, 4.551)	1.154 (0.238, 5.597)	1.6% (-15.1%, 18.2%)	1.0000	
Cardiomyopathy									
yes	49	6 (12.2%)	9	2 (22.2%)	0.551 (0.131, 2.311)	0.488 (0.082, 2.921)	-10.0% (-38.6%, 18.7%)	0.5967	0.5431
no	95	13 (13.7%)	15	2 (13.3%)	1.026 (0.257, 4.102)	1.030 (0.208, 5.102)	0.4% (-18.2%, 18.9%)	1.0000	

Notes:
All analyses use unstratified methods.Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively.In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
[*] p-value <0.05
NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.11.04 Binary Safety AESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:16:58

TABLE 11.4.5: Binary Outcome Analysis: Adverse Event of Special Interest: Other AE of interest - Safety Population

Table page 1 of 3.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Overall									
Safety Population	144	49 (34.0%)	24	15 (62.5%)	0.544 (0.371, 0.800)	0.309 (0.126, 0.758)	-28.5% (-49.3%, -7.6%)	0.0117*	--
Age group									
< 65 years	100	34 (34.0%)	16	10 (62.5%)	0.544 (0.341, 0.868)	0.309 (0.104, 0.922)	-28.5% (-54.0%, -3.0%)	0.0494*	0.9981
>= 65 years	44	15 (34.1%)	8	5 (62.5%)	0.545 (0.277, 1.072)	0.310 (0.065, 1.479)	-28.4% (-64.8%, 7.9%)	0.2346	
Sex group									
Male	100	32 (32.0%)	16	8 (50.0%)	0.640 (0.363, 1.129)	0.471 (0.162, 1.367)	-18.0% (-44.1%, 8.1%)	0.1694	0.0956
Female	44	17 (38.6%)	8	7 (87.5%)	0.442 (0.280, 0.696)	0.090 (0.010, 0.797)	-48.9% (-75.9%, -21.8%)	0.0180*	
Race group									
white	112	35 (31.3%)	19	13 (68.4%)	0.457 (0.303, 0.689)	0.210 (0.074, 0.597)	-37.2% (-59.8%, -14.6%)	0.0036*	0.1317
other	30	12 (40.0%)	4	2 (50.0%)	0.800 (0.273, 2.341)	0.667 (0.082, 5.399)	-10.0% (-62.0%, 42.0%)	1.0000	
missing	2	2 (100.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
Region group									
North-America	21	6 (28.6%)	5	4 (80.0%)	0.357 (0.160, 0.799)	0.100 (0.009, 1.088)	-51.4% (-91.5%, -11.4%)	0.0549	0.4965
Europe	54	17 (31.5%)	10	5 (50.0%)	0.630 (0.302, 1.312)	0.459 (0.117, 1.801)	-18.5% (-51.9%, 14.9%)	0.2924	
Rest of World	69	26 (37.7%)	9	6 (66.7%)	0.565 (0.325, 0.982)	0.302 (0.070, 1.314)	-29.0% (-61.8%, 3.9%)	0.1492	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05

NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.11.04 Binary Safety AESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:17:02

TABLE 11.4.5: Binary Outcome Analysis: Adverse Event of Special Interest: Other AE of interest - Safety Population

Table page 2 of 3.

	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN				P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	
Weight group									
< 65 kg	52	15 (28.8%)	4	3 (75.0%)	0.385 (0.189, 0.781)	0.135 (0.013, 1.405)	-46.2% (-90.3%, -2.0%)	0.0928	0.4652
>= 65 kg	89	33 (37.1%)	19	12 (63.2%)	0.587 (0.379, 0.909)	0.344 (0.123, 0.960)	-26.1% (-50.0%, -2.2%)	0.0434*	
missing	3	1 (33.3%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
NIS at baseline group									
< 50	87	33 (37.9%)	17	13 (76.5%)	0.496 (0.340, 0.723)	0.188 (0.057, 0.625)	-38.5% (-61.1%, -15.9%)	0.0063*	0.0584
>=50	57	16 (28.1%)	7	2 (28.6%)	0.982 (0.284, 3.405)	0.976 (0.171, 5.551)	-0.5% (-35.9%, 34.9%)	1.0000	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	33 (33.0%)	15	10 (66.7%)	0.495 (0.314, 0.779)	0.246 (0.078, 0.779)	-33.7% (-59.2%, -8.1%)	0.0199*	0.5360
no	44	16 (36.4%)	9	5 (55.6%)	0.655 (0.324, 1.322)	0.457 (0.107, 1.951)	-19.2% (-54.6%, 16.2%)	0.4561	
V30M Mutation group									
yes	85	32 (37.6%)	16	10 (62.5%)	0.602 (0.377, 0.962)	0.362 (0.120, 1.092)	-24.9% (-50.7%, 1.0%)	0.0959	0.8141
no	59	17 (28.8%)	8	5 (62.5%)	0.461 (0.236, 0.901)	0.243 (0.052, 1.131)	-33.7% (-69.2%, 1.8%)	0.1029	
Disease Stage group									
Stage 1	115	40 (34.8%)	18	13 (72.2%)	0.482 (0.329, 0.705)	0.205 (0.068, 0.617)	-37.4% (-59.9%, -15.0%)	0.0038*	0.1211
Stage 2	29	9 (31.0%)	6	2 (33.3%)	0.931 (0.265, 3.266)	0.900 (0.139, 5.844)	-2.3% (-43.6%, 39.0%)	1.0000	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05
 NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.11.04 Binary Safety AESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:17:02

TABLE 11.4.5: Binary Outcome Analysis: Adverse Event of Special Interest: Other AE of interest - Safety Population

Table page 3 of 3.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL									
yes	100	33 (33.0%)	15	10 (66.7%)	0.495 (0.314, 0.779)	0.246 (0.078, 0.779)	-33.7% (-59.2%, -8.1%)	0.0199*	0.5360
no	44	16 (36.4%)	9	5 (55.6%)	0.655 (0.324, 1.322)	0.457 (0.107, 1.951)	-19.2% (-54.6%, 16.2%)	0.4561	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis									
yes	39	12 (30.8%)	7	4 (57.1%)	0.538 (0.243, 1.193)	0.333 (0.064, 1.726)	-26.4% (-65.8%, 13.0%)	0.2163	0.8230
no	105	37 (35.2%)	17	11 (64.7%)	0.545 (0.352, 0.843)	0.297 (0.102, 0.867)	-29.5% (-54.0%, -5.0%)	0.0310*	
Cardiomyopathy									
yes	49	14 (28.6%)	9	5 (55.6%)	0.514 (0.247, 1.071)	0.320 (0.075, 1.369)	-27.0% (-61.8%, 7.9%)	0.1368	0.7600
no	95	35 (36.8%)	15	10 (66.7%)	0.553 (0.354, 0.862)	0.292 (0.092, 0.923)	-29.8% (-55.6%, -4.1%)	0.0458*	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05
 NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.11.04 Binary Safety AESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:17:02

TABLE 11.4.6: Binary Outcome Analysis: Adverse Event of Special Interest: Any Serious AESI - Safety Population
No events of this type occurred during the analyzed study period.

TABLE 11.4.7: Binary Outcome Analysis: Adverse Event of Special Interest: Serious Thrombocytopenia - Safety Population
No events of this type occurred during the analyzed study period.

TABLE 11.4.8: Binary Outcome Analysis: Adverse Event of Special Interest: Serious Glomerulonephritis - Safety Population
No events of this type occurred during the analyzed study period.

TABLE 11.4.9: Binary Outcome Analysis: Adverse Event of Special Interest: Serious Ocular Adverse Events Related to Vitamin A Deficiency - Safety Population
No events of this type occurred during the analyzed study period.

TABLE 11.4.10: Binary Outcome Analysis: Adverse Event of Special Interest: Serious Other AE of interest - Safety Population

Table page 1 of 3.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Overall									
Safety Population	144	1 (0.7%)	24	0 (0.0%)	0.517 (0.022, 12.343)	0.512 (0.020, 12.937)	0.7% (-0.7%, 2.1%)	1.0000	--
Age group									
< 65 years	100	0 (0.0%)	16	0 (0.0%)	0.168 (0.003, 8.201)	0.164 (0.003, 8.564)	NE (NE, NE)	NE	0.9864
>= 65 years	44	1 (2.3%)	8	0 (0.0%)	0.600 (0.027, 13.582)	0.586 (0.022, 15.640)	2.3% (-2.1%, 6.7%)	1.0000	
Sex group									
Male	100	1 (1.0%)	16	0 (0.0%)	0.505 (0.021, 11.891)	0.497 (0.019, 12.737)	1.0% (-1.0%, 3.0%)	1.0000	0.7204
Female	44	0 (0.0%)	8	0 (0.0%)	0.200 (0.004, 9.437)	0.191 (0.004, 10.304)	NE (NE, NE)	NE	
Race group									
white	112	1 (0.9%)	19	0 (0.0%)	0.531 (0.022, 12.579)	0.525 (0.021, 13.351)	0.9% (-0.8%, 2.6%)	1.0000	0.8088
other	30	0 (0.0%)	4	0 (0.0%)	0.161 (0.004, 7.242)	0.148 (0.003, 8.409)	NE (NE, NE)	NE	
missing	2	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
Region group									
North-America	21	0 (0.0%)	5	0 (0.0%)	0.273 (0.006, 12.370)	0.256 (0.005, 14.396)	NE (NE, NE)	NE	0.9700
Europe	54	0 (0.0%)	10	0 (0.0%)	0.200 (0.004, 9.551)	0.193 (0.004, 10.261)	NE (NE, NE)	NE	
Rest of World	69	1 (1.4%)	9	0 (0.0%)	0.429 (0.019, 9.816)	0.416 (0.016, 10.966)	1.4% (-1.4%, 4.3%)	1.0000	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05

NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.11.04 Binary Safety AESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:17:09

TABLE 11.4.10: Binary Outcome Analysis: Adverse Event of Special Interest: Serious Other AE of interest - Safety Population

Table page 2 of 3.

	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN				P-val [2] for
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	trt*subgroup interaction
Weight group									
< 65 kg	52	0 (0.0%)	4	0 (0.0%)	0.094 (0.002, 4.264)	0.086 (0.002, 4.853)	NE (NE, NE)	NE	0.7210
>= 65 kg	89	1 (1.1%)	19	0 (0.0%)	0.667 (0.028, 15.772)	0.661 (0.026, 16.844)	1.1% (-1.1%, 3.3%)	1.0000	
missing	3	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
NIS at baseline group									
< 50	87	1 (1.1%)	17	0 (0.0%)	0.614 (0.026, 14.467)	0.607 (0.024, 15.522)	1.1% (-1.1%, 3.4%)	1.0000	0.6166
>=50	57	0 (0.0%)	7	0 (0.0%)	0.138 (0.003, 6.479)	0.130 (0.002, 7.073)	NE (NE, NE)	NE	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	0 (0.0%)	15	0 (0.0%)	0.158 (0.003, 7.704)	0.154 (0.003, 8.060)	NE (NE, NE)	NE	0.9185
no	44	1 (2.3%)	9	0 (0.0%)	0.667 (0.029, 15.195)	0.655 (0.025, 17.354)	2.3% (-2.1%, 6.7%)	1.0000	
V30M Mutation group									
yes	85	0 (0.0%)	16	0 (0.0%)	0.198 (0.004, 9.623)	0.193 (0.004, 10.075)	NE (NE, NE)	NE	0.9322
no	59	1 (1.7%)	8	0 (0.0%)	0.450 (0.020, 10.221)	0.436 (0.016, 11.590)	1.7% (-1.6%, 5.0%)	1.0000	
Disease Stage group									
Stage 1	115	1 (0.9%)	18	0 (0.0%)	0.491 (0.021, 11.624)	0.485 (0.019, 12.353)	0.9% (-0.8%, 2.6%)	1.0000	0.6646
Stage 2	29	0 (0.0%)	6	0 (0.0%)	0.233 (0.005, 10.776)	0.220 (0.004, 12.162)	NE (NE, NE)	NE	

Notes:
All analyses use unstratified methods.Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively.In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
[*] p-value <0.05
NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.11.04 Binary Safety AESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:17:09

TABLE 11.4.10: Binary Outcome Analysis: Adverse Event of Special Interest: Serious Other AE of interest - Safety Population

Table page 3 of 3.

EPLONTERSEN			INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL									
yes	100	0 (0.0%)	15	0 (0.0%)	0.158 (0.003, 7.704)	0.154 (0.003, 8.060)	NE (NE, NE)	NE	0.9185
no	44	1 (2.3%)	9	0 (0.0%)	0.667 (0.029, 15.195)	0.655 (0.025, 17.354)	2.3% (-2.1%, 6.7%)	1.0000	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis									
yes	39	1 (2.6%)	7	0 (0.0%)	0.600 (0.027, 13.443)	0.584 (0.022, 15.763)	2.6% (-2.4%, 7.5%)	1.0000	0.9779
no	105	0 (0.0%)	17	0 (0.0%)	0.170 (0.003, 8.289)	0.166 (0.003, 8.636)	NE (NE, NE)	NE	
Cardiomyopathy									
yes	49	1 (2.0%)	9	0 (0.0%)	0.600 (0.026, 13.694)	0.588 (0.022, 15.543)	2.0% (-1.9%, 6.0%)	1.0000	0.9497
no	95	0 (0.0%)	15	0 (0.0%)	0.167 (0.003, 8.103)	0.162 (0.003, 8.484)	NE (NE, NE)	NE	

Notes:
 All analyses use unstratified methods.Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively.In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05
 NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.11.04 Binary Safety AESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:17:09

TABLE 11.4.11: Binary Outcome Analysis: Adverse Event of Special Interest: Any Severe AESI - Safety Population
No events of this type occurred during the analyzed study period.

TABLE 11.4.12: Binary Outcome Analysis: Adverse Event of Special Interest: Severe Thrombocytopenia - Safety Population
No events of this type occurred during the analyzed study period.

TABLE 11.4.13: Binary Outcome Analysis: Adverse Event of Special Interest: Severe Glomerulonephritis - Safety Population
No events of this type occurred during the analyzed study period.

TABLE 11.4.14: Binary Outcome Analysis: Adverse Event of Special Interest: Severe Ocular Adverse Events Related to Vitamin A Deficiency - Safety Population
No events of this type occurred during the analyzed study period.

TABLE 11.4.15: Binary Outcome Analysis: Adverse Event of Special Interest: Severe Other AE of interest - Safety Population

Table page 1 of 3.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Overall									
Safety Population	144	2 (1.4%)	24	0 (0.0%)	0.862 (0.043, 17.429)	0.860 (0.040, 18.453)	1.4% (-0.5%, 3.3%)	1.0000	--
Age group									
< 65 years	100	1 (1.0%)	16	0 (0.0%)	0.505 (0.021, 11.891)	0.497 (0.019, 12.737)	1.0% (-1.0%, 3.0%)	1.0000	0.9292
>= 65 years	44	1 (2.3%)	8	0 (0.0%)	0.600 (0.027, 13.582)	0.586 (0.022, 15.640)	2.3% (-2.1%, 6.7%)	1.0000	
Sex group									
Male	100	1 (1.0%)	16	0 (0.0%)	0.505 (0.021, 11.891)	0.497 (0.019, 12.737)	1.0% (-1.0%, 3.0%)	1.0000	0.9292
Female	44	1 (2.3%)	8	0 (0.0%)	0.600 (0.027, 13.582)	0.586 (0.022, 15.640)	2.3% (-2.1%, 6.7%)	1.0000	
Race group									
white	112	1 (0.9%)	19	0 (0.0%)	0.531 (0.022, 12.579)	0.525 (0.021, 13.351)	0.9% (-0.8%, 2.6%)	1.0000	0.9363
other	30	1 (3.3%)	4	0 (0.0%)	0.484 (0.023, 10.300)	0.458 (0.016, 13.054)	3.3% (-3.1%, 9.8%)	1.0000	
missing	2	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
Region group									
North-America	21	0 (0.0%)	5	0 (0.0%)	0.273 (0.006, 12.370)	0.256 (0.005, 14.396)	NE (NE, NE)	NE	0.9406
Europe	54	0 (0.0%)	10	0 (0.0%)	0.200 (0.004, 9.551)	0.193 (0.004, 10.261)	NE (NE, NE)	NE	
Rest of World	69	2 (2.9%)	9	0 (0.0%)	0.714 (0.037, 13.828)	0.704 (0.031, 15.800)	2.9% (-1.1%, 6.9%)	1.0000	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05

NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.11.04 Binary Safety AESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:17:16

TABLE 11.4.15: Binary Outcome Analysis: Adverse Event of Special Interest: Severe Other AE of interest - Safety Population

Table page 2 of 3.

EPLONTERSEN			INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Weight group									
< 65 kg	52	0 (0.0%)	4	0 (0.0%)	0.094 (0.002, 4.264)	0.086 (0.002, 4.853)	NE (NE, NE)	NE	0.6530
>= 65 kg	89	2 (2.2%)	19	0 (0.0%)	1.111 (0.055, 22.261)	1.114 (0.051, 24.143)	2.2% (-0.8%, 5.3%)	1.0000	
missing	3	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
NIS at baseline group									
< 50	87	1 (1.1%)	17	0 (0.0%)	0.614 (0.026, 14.467)	0.607 (0.024, 15.522)	1.1% (-1.1%, 3.4%)	1.0000	0.7740
>=50	57	1 (1.8%)	7	0 (0.0%)	0.414 (0.018, 9.316)	0.398 (0.015, 10.690)	1.8% (-1.7%, 5.2%)	1.0000	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	1 (1.0%)	15	0 (0.0%)	0.475 (0.020, 11.167)	0.467 (0.018, 11.993)	1.0% (-1.0%, 3.0%)	1.0000	0.9947
no	44	1 (2.3%)	9	0 (0.0%)	0.667 (0.029, 15.195)	0.655 (0.025, 17.354)	2.3% (-2.1%, 6.7%)	1.0000	
V30M Mutation group									
yes	85	0 (0.0%)	16	0 (0.0%)	0.198 (0.004, 9.623)	0.193 (0.004, 10.075)	NE (NE, NE)	NE	0.9232
no	59	2 (3.4%)	8	0 (0.0%)	0.750 (0.039, 14.393)	0.739 (0.033, 16.749)	3.4% (-1.2%, 8.0%)	1.0000	
Disease Stage group									
Stage 1	115	1 (0.9%)	18	0 (0.0%)	0.491 (0.021, 11.624)	0.485 (0.019, 12.353)	0.9% (-0.8%, 2.6%)	1.0000	0.9375
Stage 2	29	1 (3.4%)	6	0 (0.0%)	0.700 (0.032, 15.431)	0.684 (0.025, 18.776)	3.4% (-3.2%, 10.1%)	1.0000	

Notes:
All analyses use unstratified methods.Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively.In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
[*] p-value <0.05
NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.11.04 Binary Safety AESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:17:16

TABLE 11.4.15: Binary Outcome Analysis: Adverse Event of Special Interest: Severe Other AE of interest - Safety Population

Table page 3 of 3.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL									
yes	100	1 (1.0%)	15	0 (0.0%)	0.475 (0.020, 11.167)	0.467 (0.018, 11.993)	1.0% (-1.0%, 3.0%)	1.0000	0.9947
no	44	1 (2.3%)	9	0 (0.0%)	0.667 (0.029, 15.195)	0.655 (0.025, 17.354)	2.3% (-2.1%, 6.7%)	1.0000	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis									
yes	39	2 (5.1%)	7	0 (0.0%)	1.000 (0.053, 18.915)	1.000 (0.043, 23.010)	5.1% (-1.8%, 12.1%)	1.0000	0.8371
no	105	0 (0.0%)	17	0 (0.0%)	0.170 (0.003, 8.289)	0.166 (0.003, 8.636)	NE (NE, NE)	NE	
Cardiomyopathy									
yes	49	2 (4.1%)	9	0 (0.0%)	1.000 (0.052, 19.288)	1.000 (0.044, 22.539)	4.1% (-1.5%, 9.6%)	1.0000	0.7843
no	95	0 (0.0%)	15	0 (0.0%)	0.167 (0.003, 8.103)	0.162 (0.003, 8.484)	NE (NE, NE)	NE	

Notes:
 All analyses use unstratified methods.Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively.In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05
 NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.11.04 Binary Safety AESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:17:16

TABLE 11.4.16: Binary Outcome Analysis: Adverse Event of Special Interest: Any Non-severe AESI - Safety Population

Table page 1 of 3.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Overall									
Safety Population	144	20 (13.9%)	24	6 (25.0%)	0.556 (0.249, 1.241)	0.484 (0.171, 1.366)	-11.1% (-29.3%, 7.1%)	0.2179	--
Age group									
< 65 years	100	12 (12.0%)	16	4 (25.0%)	0.480 (0.176, 1.306)	0.409 (0.113, 1.475)	-13.0% (-35.2%, 9.2%)	0.2324	0.7866
>= 65 years	44	8 (18.2%)	8	2 (25.0%)	0.727 (0.188, 2.817)	0.667 (0.113, 3.930)	-6.8% (-38.9%, 25.3%)	0.6415	
Sex group									
Male	100	12 (12.0%)	16	3 (18.8%)	0.640 (0.203, 2.021)	0.591 (0.147, 2.379)	-6.8% (-26.9%, 13.4%)	0.4332	0.5105
Female	44	8 (18.2%)	8	3 (37.5%)	0.485 (0.163, 1.445)	0.370 (0.073, 1.878)	-19.3% (-54.7%, 16.1%)	0.3428	
Race group									
white	112	13 (11.6%)	19	5 (26.3%)	0.441 (0.178, 1.095)	0.368 (0.114, 1.189)	-14.7% (-35.4%, 6.0%)	0.1399	0.9049
other	30	7 (23.3%)	4	1 (25.0%)	0.933 (0.152, 5.744)	0.913 (0.082, 10.228)	-1.7% (-46.7%, 43.4%)	1.0000	
missing	2	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
Region group									
North-America	21	1 (4.8%)	5	2 (40.0%)	0.119 (0.013, 1.067)	0.075 (0.005, 1.105)	-35.2% (-79.1%, 8.7%)	0.0846	0.4445
Europe	54	2 (3.7%)	10	1 (10.0%)	0.370 (0.037, 3.708)	0.346 (0.028, 4.228)	-6.3% (-25.6%, 13.0%)	0.4047	
Rest of World	69	17 (24.6%)	9	3 (33.3%)	0.739 (0.269, 2.033)	0.654 (0.147, 2.902)	-8.7% (-41.1%, 23.7%)	0.6867	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05
 NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.11.04 Binary Safety AESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:17:20

TABLE 11.4.16: Binary Outcome Analysis: Adverse Event of Special Interest: Any Non-severe AESI - Safety Population

Table page 2 of 3.

	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN				P-val [2] for
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	trt*subgroup interaction
Weight group									
< 65 kg	52	4 (7.7%)	4	2 (50.0%)	0.154 (0.040, 0.599)	0.083 (0.009, 0.759)	-42.3% (-91.8%, 7.2%)	0.0528	0.2963
>= 65 kg	89	15 (16.9%)	19	4 (21.1%)	0.801 (0.299, 2.145)	0.760 (0.221, 2.613)	-4.2% (-24.1%, 15.7%)	0.7407	
missing	3	1 (33.3%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
NIS at baseline group									
< 50	87	11 (12.6%)	17	5 (29.4%)	0.430 (0.171, 1.079)	0.347 (0.103, 1.176)	-16.8% (-39.5%, 6.0%)	0.1329	0.3611
>=50	57	9 (15.8%)	7	1 (14.3%)	1.105 (0.163, 7.472)	1.125 (0.121, 10.499)	1.5% (-26.1%, 29.1%)	1.0000	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	10 (10.0%)	15	5 (33.3%)	0.300 (0.119, 0.758)	0.222 (0.063, 0.781)	-23.3% (-47.9%, 1.2%)	0.0262*	0.0798
no	44	10 (22.7%)	9	1 (11.1%)	2.045 (0.298, 14.043)	2.353 (0.262, 21.133)	11.6% (-12.4%, 35.6%)	0.6652	
V30M Mutation group									
yes	85	10 (11.8%)	16	5 (31.3%)	0.376 (0.148, 0.955)	0.293 (0.084, 1.020)	-19.5% (-43.2%, 4.2%)	0.0591	0.2191
no	59	10 (16.9%)	8	1 (12.5%)	1.356 (0.199, 9.234)	1.429 (0.158, 12.930)	4.4% (-20.4%, 29.3%)	1.0000	
Disease Stage group									
Stage 1	115	14 (12.2%)	18	5 (27.8%)	0.438 (0.180, 1.069)	0.360 (0.112, 1.165)	-15.6% (-37.1%, 5.9%)	0.1376	0.3895
Stage 2	29	6 (20.7%)	6	1 (16.7%)	1.241 (0.181, 8.517)	1.304 (0.127, 13.372)	4.0% (-29.2%, 37.3%)	1.0000	

Notes:
All analyses use unstratified methods.Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively.In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
[*] p-value <0.05
NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.11.04 Binary Safety AESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:17:20

TABLE 11.4.16: Binary Outcome Analysis: Adverse Event of Special Interest: Any Non-severe AESI - Safety Population

Table page 3 of 3.

EPLONTERSEN			INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL									
yes	100	10 (10.0%)	15	5 (33.3%)	0.300 (0.119, 0.758)	0.222 (0.063, 0.781)	-23.3% (-47.9%, 1.2%)	0.0262*	0.0798
no	44	10 (22.7%)	9	1 (11.1%)	2.045 (0.298, 14.043)	2.353 (0.262, 21.133)	11.6% (-12.4%, 35.6%)	0.6652	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis									
yes	39	6 (15.4%)	7	2 (28.6%)	0.538 (0.135, 2.148)	0.455 (0.071, 2.909)	-13.2% (-48.5%, 22.1%)	0.5874	0.8744
no	105	14 (13.3%)	17	4 (23.5%)	0.567 (0.211, 1.519)	0.500 (0.143, 1.752)	-10.2% (-31.4%, 11.0%)	0.2769	
Cardiomyopathy									
yes	49	7 (14.3%)	9	2 (22.2%)	0.643 (0.158, 2.611)	0.583 (0.100, 3.402)	-7.9% (-36.8%, 20.9%)	0.6189	0.7929
no	95	13 (13.7%)	15	4 (26.7%)	0.513 (0.193, 1.367)	0.436 (0.121, 1.576)	-13.0% (-36.4%, 10.4%)	0.2444	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05
 NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.11.04 Binary Safety AESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:17:20

TABLE 11.4.17: Binary Outcome Analysis: Adverse Event of Special Interest: Non-severe Thrombocytopenia - Safety Population

Table page 1 of 3.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Overall									
Safety Population	144	1 (0.7%)	24	3 (12.5%)	0.056 (0.006, 0.512)	0.049 (0.005, 0.493)	-11.8% (-25.1%, 1.5%)	0.0094*	--
Age group									
< 65 years	100	0 (0.0%)	16	2 (12.5%)	0.034 (0.002, 0.671)	0.029 (0.001, 0.632)	-12.5% (-28.7%, 3.7%)	0.0180*	0.8033
>= 65 years	44	1 (2.3%)	8	1 (12.5%)	0.182 (0.013, 2.619)	0.163 (0.009, 2.913)	-10.2% (-33.6%, 13.1%)	0.2866	
Sex group									
Male	100	1 (1.0%)	16	1 (6.3%)	0.160 (0.011, 2.432)	0.152 (0.009, 2.553)	-5.3% (-17.3%, 6.8%)	0.2579	0.1490
Female	44	0 (0.0%)	8	2 (25.0%)	0.040 (0.002, 0.765)	0.029 (0.001, 0.679)	-25.0% (-55.0%, 5.0%)	0.0211*	
Race group									
white	112	1 (0.9%)	19	3 (15.8%)	0.057 (0.006, 0.516)	0.048 (0.005, 0.490)	-14.9% (-31.4%, 1.6%)	0.0096*	0.9305
other	30	0 (0.0%)	4	0 (0.0%)	0.161 (0.004, 7.242)	0.148 (0.003, 8.409)	NE (NE, NE)	NE	
missing	2	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
Region group									
North-America	21	0 (0.0%)	5	1 (20.0%)	0.091 (0.004, 1.960)	0.070 (0.002, 2.005)	-20.0% (-55.1%, 15.1%)	0.1923	0.7987
Europe	54	0 (0.0%)	10	1 (10.0%)	0.067 (0.003, 1.532)	0.058 (0.002, 1.535)	-10.0% (-28.6%, 8.6%)	0.1563	
Rest of World	69	1 (1.4%)	9	1 (11.1%)	0.130 (0.009, 1.909)	0.118 (0.007, 2.069)	-9.7% (-30.4%, 11.1%)	0.2188	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05
 NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.11.04 Binary Safety AESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:17:24

TABLE 11.4.17: Binary Outcome Analysis: Adverse Event of Special Interest: Non-severe Thrombocytopenia - Safety Population

Table page 2 of 3.

	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN				P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	
Weight group									
< 65 kg	52	0 (0.0%)	4	2 (50.0%)	0.019 (0.001, 0.341)	0.010 (0.000, 0.256)	-50.0% (-99.0%, -1.0%)	0.0039*	0.0754
>= 65 kg	89	1 (1.1%)	19	1 (5.3%)	0.213 (0.014, 3.264)	0.205 (0.012, 3.424)	-4.1% (-14.4%, 6.1%)	0.3223	
missing	3	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
NIS at baseline group									
< 50	87	0 (0.0%)	17	3 (17.6%)	0.029 (0.002, 0.542)	0.024 (0.001, 0.483)	-17.6% (-35.8%, 0.5%)	0.0037*	0.3081
>=50	57	1 (1.8%)	7	0 (0.0%)	0.414 (0.018, 9.316)	0.398 (0.015, 10.690)	1.8% (-1.7%, 5.2%)	1.0000	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	0 (0.0%)	15	3 (20.0%)	0.023 (0.001, 0.418)	0.018 (0.001, 0.364)	-20.0% (-40.2%, 0.2%)	0.0018*	0.1671
no	44	1 (2.3%)	9	0 (0.0%)	0.667 (0.029, 15.195)	0.655 (0.025, 17.354)	2.3% (-2.1%, 6.7%)	1.0000	
V30M Mutation group									
yes	85	1 (1.2%)	16	3 (18.8%)	0.063 (0.007, 0.566)	0.052 (0.005, 0.534)	-17.6% (-36.8%, 1.7%)	0.0121*	0.3432
no	59	0 (0.0%)	8	0 (0.0%)	0.150 (0.003, 7.097)	0.143 (0.003, 7.686)	NE (NE, NE)	NE	
Disease Stage group									
Stage 1	115	0 (0.0%)	18	3 (16.7%)	0.023 (0.001, 0.435)	0.019 (0.001, 0.389)	-16.7% (-33.9%, 0.5%)	0.0021*	0.3372
Stage 2	29	1 (3.4%)	6	0 (0.0%)	0.700 (0.032, 15.431)	0.684 (0.025, 18.776)	3.4% (-3.2%, 10.1%)	1.0000	

Notes:
 All analyses use unstratified methods.Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively.In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05
 NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.11.04 Binary Safety AESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:17:24

TABLE 11.4.17: Binary Outcome Analysis: Adverse Event of Special Interest: Non-severe Thrombocytopenia - Safety Population

Table page 3 of 3.

EPLONTERSEN			INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL									
yes	100	0 (0.0%)	15	3 (20.0%)	0.023 (0.001, 0.418)	0.018 (0.001, 0.364)	-20.0% (-40.2%, 0.2%)	0.0018*	0.1671
no	44	1 (2.3%)	9	0 (0.0%)	0.667 (0.029, 15.195)	0.655 (0.025, 17.354)	2.3% (-2.1%, 6.7%)	1.0000	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis									
yes	39	1 (2.6%)	7	0 (0.0%)	0.600 (0.027, 13.443)	0.584 (0.022, 15.763)	2.6% (-2.4%, 7.5%)	1.0000	0.2816
no	105	0 (0.0%)	17	3 (17.6%)	0.024 (0.001, 0.450)	0.020 (0.001, 0.400)	-17.6% (-35.8%, 0.5%)	0.0023*	
Cardiomyopathy									
yes	49	1 (2.0%)	9	0 (0.0%)	0.600 (0.026, 13.694)	0.588 (0.022, 15.543)	2.0% (-1.9%, 6.0%)	1.0000	0.1723
no	95	0 (0.0%)	15	3 (20.0%)	0.024 (0.001, 0.439)	0.019 (0.001, 0.384)	-20.0% (-40.2%, 0.2%)	0.0021*	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05
 NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.11.04 Binary Safety AESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:17:24

TABLE 11.4.18: Binary Outcome Analysis: Adverse Event of Special Interest: Non-severe Glomerulonephritis - Safety Population
No events of this type occurred during the analyzed study period.

TABLE 11.4.19: Binary Outcome Analysis: Adverse Event of Special Interest: Non-severe Ocular Adverse Events Related to Vitamin A Deficiency - Safety Population

Table page 1 of 3.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Overall									
Safety Population	144	19 (13.2%)	24	4 (16.7%)	0.792 (0.295, 2.126)	0.760 (0.234, 2.466)	-3.5% (-19.4%, 12.4%)	0.7475	--
Age group									
< 65 years	100	12 (12.0%)	16	3 (18.8%)	0.640 (0.203, 2.021)	0.591 (0.147, 2.379)	-6.8% (-26.9%, 13.4%)	0.4332	0.5608
>= 65 years	44	7 (15.9%)	8	1 (12.5%)	1.273 (0.180, 8.992)	1.324 (0.140, 12.510)	3.4% (-21.9%, 28.7%)	1.0000	
Sex group									
Male	100	11 (11.0%)	16	2 (12.5%)	0.880 (0.215, 3.609)	0.865 (0.173, 4.322)	-1.5% (-18.8%, 15.8%)	1.0000	0.7606
Female	44	8 (18.2%)	8	2 (25.0%)	0.727 (0.188, 2.817)	0.667 (0.113, 3.930)	-6.8% (-38.9%, 25.3%)	0.6415	
Race group									
white	112	12 (10.7%)	19	3 (15.8%)	0.679 (0.211, 2.182)	0.640 (0.162, 2.521)	-5.1% (-22.4%, 12.3%)	0.4566	0.9886
other	30	7 (23.3%)	4	1 (25.0%)	0.933 (0.152, 5.744)	0.913 (0.082, 10.228)	-1.7% (-46.7%, 43.4%)	1.0000	
missing	2	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
Region group									
North-America	21	1 (4.8%)	5	1 (20.0%)	0.238 (0.018, 3.188)	0.200 (0.010, 3.908)	-15.2% (-51.5%, 21.0%)	0.3538	0.6317
Europe	54	2 (3.7%)	10	0 (0.0%)	1.000 (0.051, 19.425)	1.000 (0.045, 22.372)	3.7% (-1.3%, 8.7%)	1.0000	
Rest of World	69	16 (23.2%)	9	3 (33.3%)	0.696 (0.251, 1.927)	0.604 (0.135, 2.691)	-10.1% (-42.5%, 22.2%)	0.6801	

Notes:
All analyses use unstratified methods.Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively.In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
[*] p-value <0.05
NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.11.04 Binary Safety AESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:17:29

TABLE 11.4.19: Binary Outcome Analysis: Adverse Event of Special Interest: Non-severe Ocular Adverse Events Related to Vitamin A Deficiency - Safety Population

Table page 2 of 3.

	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN				P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	
Weight group									
< 65 kg	52	4 (7.7%)	4	1 (25.0%)	0.308 (0.044, 2.143)	0.250 (0.021, 2.993)	-17.3% (-60.4%, 25.7%)	0.3196	0.6723
>= 65 kg	89	14 (15.7%)	19	3 (15.8%)	0.996 (0.317, 3.129)	0.996 (0.256, 3.874)	-0.1% (-18.1%, 18.0%)	1.0000	
missing	3	1 (33.3%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
NIS at baseline group									
< 50	87	11 (12.6%)	17	3 (17.6%)	0.716 (0.223, 2.299)	0.675 (0.167, 2.734)	-5.0% (-24.4%, 14.4%)	0.6966	0.7890
>=50	57	8 (14.0%)	7	1 (14.3%)	0.982 (0.143, 6.735)	0.980 (0.104, 9.248)	-0.3% (-27.7%, 27.2%)	1.0000	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	10 (10.0%)	15	3 (20.0%)	0.500 (0.155, 1.612)	0.444 (0.107, 1.846)	-10.0% (-31.1%, 11.1%)	0.3731	0.2734
no	44	9 (20.5%)	9	1 (11.1%)	1.841 (0.265, 12.779)	2.057 (0.227, 18.643)	9.3% (-14.4%, 33.1%)	1.0000	
V30M Mutation group									
yes	85	9 (10.6%)	16	3 (18.8%)	0.565 (0.171, 1.861)	0.513 (0.122, 2.151)	-8.2% (-28.4%, 12.1%)	0.3986	0.4758
no	59	10 (16.9%)	8	1 (12.5%)	1.356 (0.199, 9.234)	1.429 (0.158, 12.930)	4.4% (-20.4%, 29.3%)	1.0000	
Disease Stage group									
Stage 1	115	14 (12.2%)	18	3 (16.7%)	0.730 (0.233, 2.292)	0.693 (0.178, 2.700)	-4.5% (-22.7%, 13.7%)	0.7024	0.8035
Stage 2	29	5 (17.2%)	6	1 (16.7%)	1.034 (0.146, 7.336)	1.042 (0.099, 10.959)	0.6% (-32.3%, 33.4%)	1.0000	

Notes:
All analyses use unstratified methods.Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively.In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
[*] p-value <0.05
NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.11.04 Binary Safety AESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:17:29

TABLE 11.4.19: Binary Outcome Analysis: Adverse Event of Special Interest: Non-severe Ocular Adverse Events Related to Vitamin A Deficiency - Safety Population

Table page 3 of 3.

EPLONTERSEN			INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL									
yes	100	10 (10.0%)	15	3 (20.0%)	0.500 (0.155, 1.612)	0.444 (0.107, 1.846)	-10.0% (-31.1%, 11.1%)	0.3731	0.2734
no	44	9 (20.5%)	9	1 (11.1%)	1.841 (0.265, 12.779)	2.057 (0.227, 18.643)	9.3% (-14.4%, 33.1%)	1.0000	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis									
yes	39	5 (12.8%)	7	2 (28.6%)	0.449 (0.108, 1.873)	0.368 (0.056, 2.432)	-15.8% (-50.8%, 19.3%)	0.2859	0.3513
no	105	14 (13.3%)	17	2 (11.8%)	1.133 (0.282, 4.551)	1.154 (0.238, 5.597)	1.6% (-15.1%, 18.2%)	1.0000	
Cardiomyopathy									
yes	49	6 (12.2%)	9	2 (22.2%)	0.551 (0.131, 2.311)	0.488 (0.082, 2.921)	-10.0% (-38.6%, 18.7%)	0.5967	0.5431
no	95	13 (13.7%)	15	2 (13.3%)	1.026 (0.257, 4.102)	1.030 (0.208, 5.102)	0.4% (-18.2%, 18.9%)	1.0000	

Notes:
All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
[*] p-value <0.05
NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.11.04 Binary Safety AESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:17:29

TABLE 11.4.20: Binary Outcome Analysis: Adverse Event of Special Interest: Non-severe Other AE of interest - Safety Population

Table page 1 of 3.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Overall									
Safety Population	144	47 (32.6%)	24	15 (62.5%)	0.522 (0.354, 0.770)	0.291 (0.119, 0.713)	-29.9% (-50.7%, -9.0%)	0.0106*	--
Age group									
< 65 years	100	33 (33.0%)	16	10 (62.5%)	0.528 (0.330, 0.846)	0.296 (0.099, 0.883)	-29.5% (-54.9%, -4.1%)	0.0288*	0.9756
>= 65 years	44	14 (31.8%)	8	5 (62.5%)	0.509 (0.256, 1.014)	0.280 (0.059, 1.340)	-30.7% (-66.9%, 5.6%)	0.1241	
Sex group									
Male	100	31 (31.0%)	16	8 (50.0%)	0.620 (0.350, 1.097)	0.449 (0.154, 1.307)	-19.0% (-45.1%, 7.1%)	0.1593	0.0882
Female	44	16 (36.4%)	8	7 (87.5%)	0.416 (0.260, 0.665)	0.082 (0.009, 0.725)	-51.1% (-78.1%, -24.2%)	0.0158*	
Race group									
white	112	34 (30.4%)	19	13 (68.4%)	0.444 (0.293, 0.672)	0.201 (0.071, 0.574)	-38.1% (-60.6%, -15.5%)	0.0033*	0.1341
other	30	11 (36.7%)	4	2 (50.0%)	0.733 (0.247, 2.175)	0.579 (0.071, 4.709)	-13.3% (-65.3%, 38.6%)	0.6272	
missing	2	2 (100.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
Region group									
North-America	21	6 (28.6%)	5	4 (80.0%)	0.357 (0.160, 0.799)	0.100 (0.009, 1.088)	-51.4% (-91.5%, -11.4%)	0.0549	0.4896
Europe	54	17 (31.5%)	10	5 (50.0%)	0.630 (0.302, 1.312)	0.459 (0.117, 1.801)	-18.5% (-51.9%, 14.9%)	0.2924	
Rest of World	69	24 (34.8%)	9	6 (66.7%)	0.522 (0.297, 0.917)	0.267 (0.061, 1.162)	-31.9% (-64.7%, 0.9%)	0.0797	

Notes:
All analyses use unstratified methods.Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively.In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
[*] p-value <0.05
NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.11.04 Binary Safety AESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:17:33

TABLE 11.4.20: Binary Outcome Analysis: Adverse Event of Special Interest: Non-severe Other AE of interest - Safety Population

Table page 2 of 3.

	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN				P-val [2] for
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	trt*subgroup interaction
Weight group									
< 65 kg	52	15 (28.8%)	4	3 (75.0%)	0.385 (0.189, 0.781)	0.135 (0.013, 1.405)	-46.2% (-90.3%, -2.0%)	0.0928	0.4639
>= 65 kg	89	31 (34.8%)	19	12 (63.2%)	0.551 (0.353, 0.861)	0.312 (0.111, 0.873)	-28.3% (-52.2%, -4.5%)	0.0369*	
missing	3	1 (33.3%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
NIS at baseline group									
< 50	87	32 (36.8%)	17	13 (76.5%)	0.481 (0.328, 0.704)	0.179 (0.054, 0.596)	-39.7% (-62.3%, -17.1%)	0.0032*	0.0595
>=50	57	15 (26.3%)	7	2 (28.6%)	0.921 (0.264, 3.212)	0.893 (0.156, 5.100)	-2.3% (-37.6%, 33.1%)	1.0000	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	32 (32.0%)	15	10 (66.7%)	0.480 (0.304, 0.759)	0.235 (0.074, 0.745)	-34.7% (-60.2%, -9.1%)	0.0186*	0.5592
no	44	15 (34.1%)	9	5 (55.6%)	0.614 (0.300, 1.254)	0.414 (0.097, 1.773)	-21.5% (-56.8%, 13.9%)	0.2725	
V30M Mutation group									
yes	85	32 (37.6%)	16	10 (62.5%)	0.602 (0.377, 0.962)	0.362 (0.120, 1.092)	-24.9% (-50.7%, 1.0%)	0.0959	0.7492
no	59	15 (25.4%)	8	5 (62.5%)	0.407 (0.204, 0.813)	0.205 (0.044, 0.961)	-37.1% (-72.4%, -1.7%)	0.0455*	
Disease Stage group									
Stage 1	115	39 (33.9%)	18	13 (72.2%)	0.470 (0.320, 0.689)	0.197 (0.066, 0.594)	-38.3% (-60.7%, -15.9%)	0.0034*	0.1348
Stage 2	29	8 (27.6%)	6	2 (33.3%)	0.828 (0.231, 2.965)	0.762 (0.116, 5.006)	-5.7% (-46.8%, 35.3%)	1.0000	

Notes:

All analyses use unstratified methods.Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively.In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.

[*] p-value <0.05

NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.11.04 Binary Safety AESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:17:33

TABLE 11.4.20: Binary Outcome Analysis: Adverse Event of Special Interest: Non-severe Other AE of interest - Safety Population

Table page 3 of 3.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL									
yes	100	32 (32.0%)	15	10 (66.7%)	0.480 (0.304, 0.759)	0.235 (0.074, 0.745)	-34.7% (-60.2%, -9.1%)	0.0186*	0.5592
no	44	15 (34.1%)	9	5 (55.6%)	0.614 (0.300, 1.254)	0.414 (0.097, 1.773)	-21.5% (-56.8%, 13.9%)	0.2725	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis									
yes	39	10 (25.6%)	7	4 (57.1%)	0.449 (0.195, 1.034)	0.259 (0.049, 1.361)	-31.5% (-70.6%, 7.6%)	0.1761	0.9207
no	105	37 (35.2%)	17	11 (64.7%)	0.545 (0.352, 0.843)	0.297 (0.102, 0.867)	-29.5% (-54.0%, -5.0%)	0.0310*	
Cardiomyopathy									
yes	49	12 (24.5%)	9	5 (55.6%)	0.441 (0.205, 0.946)	0.259 (0.060, 1.125)	-31.1% (-65.7%, 3.6%)	0.1057	0.8388
no	95	35 (36.8%)	15	10 (66.7%)	0.553 (0.354, 0.862)	0.292 (0.092, 0.923)	-29.8% (-55.6%, -4.1%)	0.0458*	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05
 NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.11.04 Binary Safety AESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:17:33

TABLE 11.5: Safety incidence analysis: Treatment Emergent Adverse Events up to week 37 leading to study drug discontinuation, overall and by SOC/PT - Safety Set

Table page 1 of 1.

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	EPLONTERSEN N=144	INOTERSEN N=24	Total Population N=168
Overall	1 (0.7%)	1 (4.2%)	2 (1.2%)
Endocrine disorders	0	1 (4.2%)	1 (0.6%)
Hyperthyroidism	0	1 (4.2%)	1 (0.6%)
Investigations	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
Transaminases abnormal	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)

TABLE 11.6.1: Binary Outcome Analysis: Other Adverse Event of Special Interest: Any event - Safety Population

Table page 1 of 3.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Overall									
Safety Population	144	49 (34.0%)	24	15 (62.5%)	0.544 (0.371, 0.800)	0.309 (0.126, 0.758)	-28.5% (-49.3%, -7.6%)	0.0117*	--
Age group									
< 65 years	100	34 (34.0%)	16	10 (62.5%)	0.544 (0.341, 0.868)	0.309 (0.104, 0.922)	-28.5% (-54.0%, -3.0%)	0.0494*	0.9981
>= 65 years	44	15 (34.1%)	8	5 (62.5%)	0.545 (0.277, 1.072)	0.310 (0.065, 1.479)	-28.4% (-64.8%, 7.9%)	0.2346	
Sex group									
Male	100	32 (32.0%)	16	8 (50.0%)	0.640 (0.363, 1.129)	0.471 (0.162, 1.367)	-18.0% (-44.1%, 8.1%)	0.1694	0.0956
Female	44	17 (38.6%)	8	7 (87.5%)	0.442 (0.280, 0.696)	0.090 (0.010, 0.797)	-48.9% (-75.9%, -21.8%)	0.0180*	
Race group									
white	112	35 (31.3%)	19	13 (68.4%)	0.457 (0.303, 0.689)	0.210 (0.074, 0.597)	-37.2% (-59.8%, -14.6%)	0.0036*	0.1317
other	30	12 (40.0%)	4	2 (50.0%)	0.800 (0.273, 2.341)	0.667 (0.082, 5.399)	-10.0% (-62.0%, 42.0%)	1.0000	
missing	2	2 (100.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
Region group									
North-America	21	6 (28.6%)	5	4 (80.0%)	0.357 (0.160, 0.799)	0.100 (0.009, 1.088)	-51.4% (-91.5%, -11.4%)	0.0549	0.4965
Europe	54	17 (31.5%)	10	5 (50.0%)	0.630 (0.302, 1.312)	0.459 (0.117, 1.801)	-18.5% (-51.9%, 14.9%)	0.2924	
Rest of World	69	26 (37.7%)	9	6 (66.7%)	0.565 (0.325, 0.982)	0.302 (0.070, 1.314)	-29.0% (-61.8%, 3.9%)	0.1492	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05
 NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.11.06 Binary Safety OAESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:18:28

TABLE 11.6.1: Binary Outcome Analysis: Other Adverse Event of Special Interest: Any event - Safety Population

Table page 2 of 3.

	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN				P-val [2] for
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	trt*subgroup interaction
Weight group									
< 65 kg	52	15 (28.8%)	4	3 (75.0%)	0.385 (0.189, 0.781)	0.135 (0.013, 1.405)	-46.2% (-90.3%, -2.0%)	0.0928	0.4652
>= 65 kg	89	33 (37.1%)	19	12 (63.2%)	0.587 (0.379, 0.909)	0.344 (0.123, 0.960)	-26.1% (-50.0%, -2.2%)	0.0434*	
missing	3	1 (33.3%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
NIS at baseline group									
< 50	87	33 (37.9%)	17	13 (76.5%)	0.496 (0.340, 0.723)	0.188 (0.057, 0.625)	-38.5% (-61.1%, -15.9%)	0.0063*	0.0584
>=50	57	16 (28.1%)	7	2 (28.6%)	0.982 (0.284, 3.405)	0.976 (0.171, 5.551)	-0.5% (-35.9%, 34.9%)	1.0000	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	33 (33.0%)	15	10 (66.7%)	0.495 (0.314, 0.779)	0.246 (0.078, 0.779)	-33.7% (-59.2%, -8.1%)	0.0199*	0.5360
no	44	16 (36.4%)	9	5 (55.6%)	0.655 (0.324, 1.322)	0.457 (0.107, 1.951)	-19.2% (-54.6%, 16.2%)	0.4561	
V30M Mutation group									
yes	85	32 (37.6%)	16	10 (62.5%)	0.602 (0.377, 0.962)	0.362 (0.120, 1.092)	-24.9% (-50.7%, 1.0%)	0.0959	0.8141
no	59	17 (28.8%)	8	5 (62.5%)	0.461 (0.236, 0.901)	0.243 (0.052, 1.131)	-33.7% (-69.2%, 1.8%)	0.1029	
Disease Stage group									
Stage 1	115	40 (34.8%)	18	13 (72.2%)	0.482 (0.329, 0.705)	0.205 (0.068, 0.617)	-37.4% (-59.9%, -15.0%)	0.0038*	0.1211
Stage 2	29	9 (31.0%)	6	2 (33.3%)	0.931 (0.265, 3.266)	0.900 (0.139, 5.844)	-2.3% (-43.6%, 39.0%)	1.0000	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05

NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.11.06 Binary Safety OAESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:18:29

TABLE 11.6.1: Binary Outcome Analysis: Other Adverse Event of Special Interest: Any event - Safety Population

Table page 3 of 3.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL									
yes	100	33 (33.0%)	15	10 (66.7%)	0.495 (0.314, 0.779)	0.246 (0.078, 0.779)	-33.7% (-59.2%, -8.1%)	0.0199*	0.5360
no	44	16 (36.4%)	9	5 (55.6%)	0.655 (0.324, 1.322)	0.457 (0.107, 1.951)	-19.2% (-54.6%, 16.2%)	0.4561	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis									
yes	39	12 (30.8%)	7	4 (57.1%)	0.538 (0.243, 1.193)	0.333 (0.064, 1.726)	-26.4% (-65.8%, 13.0%)	0.2163	0.8230
no	105	37 (35.2%)	17	11 (64.7%)	0.545 (0.352, 0.843)	0.297 (0.102, 0.867)	-29.5% (-54.0%, -5.0%)	0.0310*	
Cardiomyopathy									
yes	49	14 (28.6%)	9	5 (55.6%)	0.514 (0.247, 1.071)	0.320 (0.075, 1.369)	-27.0% (-61.8%, 7.9%)	0.1368	0.7600
no	95	35 (36.8%)	15	10 (66.7%)	0.553 (0.354, 0.862)	0.292 (0.092, 0.923)	-29.8% (-55.6%, -4.1%)	0.0458*	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05
 NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.11.06 Binary Safety OAESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:18:29

TABLE 11.6.2: Binary Outcome Analysis: Other Adverse Event of Special Interest: renal impairment - Safety Population
No events of this type occurred during the analyzed study period.

TABLE 11.6.3: Binary Outcome Analysis: Other Adverse Event of Special Interest: coagulation abnormalities - Safety Population

Table page 1 of 3.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Overall									
Safety Population	144	11 (7.6%)	24	4 (16.7%)	0.458 (0.159, 1.322)	0.414 (0.120, 1.425)	-9.0% (-24.6%, 6.5%)	0.2352	--
Age group									
< 65 years	100	5 (5.0%)	16	4 (25.0%)	0.200 (0.060, 0.667)	0.158 (0.037, 0.670)	-20.0% (-41.6%, 1.6%)	0.0204*	0.0874
>= 65 years	44	6 (13.6%)	8	0 (0.0%)	2.600 (0.160, 42.161)	2.870 (0.147, 55.989)	13.6% (3.5%, 23.8%)	0.5732	
Sex group									
Male	100	5 (5.0%)	16	2 (12.5%)	0.400 (0.085, 1.889)	0.368 (0.065, 2.085)	-7.5% (-24.3%, 9.3%)	0.2476	0.7946
Female	44	6 (13.6%)	8	2 (25.0%)	0.545 (0.133, 2.238)	0.474 (0.077, 2.915)	-11.4% (-43.0%, 20.3%)	0.5926	
Race group									
white	112	9 (8.0%)	19	4 (21.1%)	0.382 (0.131, 1.116)	0.328 (0.090, 1.198)	-13.0% (-32.0%, 6.0%)	0.0962	0.8435
other	30	2 (6.7%)	4	0 (0.0%)	0.806 (0.045, 14.449)	0.789 (0.032, 19.271)	6.7% (-2.3%, 15.6%)	1.0000	
missing	2	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
Region group									
North-America	21	0 (0.0%)	5	1 (20.0%)	0.091 (0.004, 1.960)	0.070 (0.002, 2.005)	-20.0% (-55.1%, 15.1%)	0.1923	0.6010
Europe	54	4 (7.4%)	10	1 (10.0%)	0.741 (0.092, 5.958)	0.720 (0.072, 7.206)	-2.6% (-22.5%, 17.3%)	1.0000	
Rest of World	69	7 (10.1%)	9	2 (22.2%)	0.457 (0.111, 1.869)	0.395 (0.068, 2.286)	-12.1% (-40.2%, 16.0%)	0.2766	

Notes:

All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.

[*] p-value <0.05

NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.11.06 Binary Safety OAESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:18:33

TABLE 11.6.3: Binary Outcome Analysis: Other Adverse Event of Special Interest: coagulation abnormalities - Safety Population

Table page 2 of 3.

	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN				P-val [2] for
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	trt*subgroup interaction
Weight group									
< 65 kg	52	6 (11.5%)	4	2 (50.0%)	0.231 (0.067, 0.794)	0.130 (0.015, 1.105)	-38.5% (-88.2%, 11.3%)	0.0935	0.3730
>= 65 kg	89	5 (5.6%)	19	2 (10.5%)	0.534 (0.112, 2.548)	0.506 (0.091, 2.827)	-4.9% (-19.5%, 9.7%)	0.6040	
missing	3	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
NIS at baseline group									
< 50	87	5 (5.7%)	17	4 (23.5%)	0.244 (0.073, 0.817)	0.198 (0.047, 0.836)	-17.8% (-38.5%, 3.0%)	0.0375*	0.1742
>=50	57	6 (10.5%)	7	0 (0.0%)	1.793 (0.111, 28.898)	1.893 (0.096, 37.150)	10.5% (2.6%, 18.5%)	1.0000	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	10 (10.0%)	15	3 (20.0%)	0.500 (0.155, 1.612)	0.444 (0.107, 1.846)	-10.0% (-31.1%, 11.1%)	0.3731	0.8985
no	44	1 (2.3%)	9	1 (11.1%)	0.205 (0.014, 2.976)	0.186 (0.011, 3.290)	-8.8% (-29.8%, 12.2%)	0.3135	
V30M Mutation group									
yes	85	7 (8.2%)	16	3 (18.8%)	0.439 (0.127, 1.522)	0.389 (0.089, 1.699)	-10.5% (-30.5%, 9.5%)	0.1937	0.7602
no	59	4 (6.8%)	8	1 (12.5%)	0.542 (0.069, 4.269)	0.509 (0.050, 5.223)	-5.7% (-29.5%, 18.1%)	0.4816	
Disease Stage group									
Stage 1	115	9 (7.8%)	18	4 (22.2%)	0.352 (0.121, 1.025)	0.297 (0.081, 1.094)	-14.4% (-34.2%, 5.4%)	0.0770	0.3475
Stage 2	29	2 (6.9%)	6	0 (0.0%)	1.167 (0.063, 21.692)	1.182 (0.050, 27.700)	6.9% (-2.3%, 16.1%)	1.0000	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05

NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.11.06 Binary Safety OAESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:18:34

TABLE 11.6.3: Binary Outcome Analysis: Other Adverse Event of Special Interest: coagulation abnormalities - Safety Population

Table page 3 of 3.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL									
yes	100	10 (10.0%)	15	3 (20.0%)	0.500 (0.155, 1.612)	0.444 (0.107, 1.846)	-10.0% (-31.1%, 11.1%)	0.3731	0.8985
no	44	1 (2.3%)	9	1 (11.1%)	0.205 (0.014, 2.976)	0.186 (0.011, 3.290)	-8.8% (-29.8%, 12.2%)	0.3135	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis									
yes	39	3 (7.7%)	7	1 (14.3%)	0.538 (0.065, 4.465)	0.500 (0.044, 5.637)	-6.6% (-33.8%, 20.6%)	0.4960	0.8412
no	105	8 (7.6%)	17	3 (17.6%)	0.432 (0.127, 1.468)	0.385 (0.091, 1.625)	-10.0% (-28.8%, 8.8%)	0.1817	
Cardiomyopathy									
yes	49	4 (8.2%)	9	1 (11.1%)	0.735 (0.092, 5.839)	0.711 (0.070, 7.213)	-2.9% (-24.9%, 19.0%)	1.0000	0.5462
no	95	7 (7.4%)	15	3 (20.0%)	0.368 (0.107, 1.271)	0.318 (0.072, 1.399)	-12.6% (-33.5%, 8.3%)	0.1366	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05
 NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.11.06 Binary Safety OAESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:18:34

TABLE 11.6.4: Binary Outcome Analysis: Other Adverse Event of Special Interest: abnormal liver function - Safety Population

Table page 1 of 3.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Overall									
Safety Population	144	8 (5.6%)	24	2 (8.3%)	0.667 (0.151, 2.952)	0.647 (0.129, 3.249)	-2.8% (-14.5%, 8.9%)	0.6368	--
Age group									
< 65 years	100	7 (7.0%)	16	2 (12.5%)	0.560 (0.127, 2.461)	0.527 (0.099, 2.796)	-5.5% (-22.5%, 11.5%)	0.6094	0.7757
>= 65 years	44	1 (2.3%)	8	0 (0.0%)	0.600 (0.027, 13.582)	0.586 (0.022, 15.640)	2.3% (-2.1%, 6.7%)	1.0000	
Sex group									
Male	100	7 (7.0%)	16	2 (12.5%)	0.560 (0.127, 2.461)	0.527 (0.099, 2.796)	-5.5% (-22.5%, 11.5%)	0.6094	0.7757
Female	44	1 (2.3%)	8	0 (0.0%)	0.600 (0.027, 13.582)	0.586 (0.022, 15.640)	2.3% (-2.1%, 6.7%)	1.0000	
Race group									
white	112	5 (4.5%)	19	1 (5.3%)	0.848 (0.105, 6.866)	0.841 (0.093, 7.624)	-0.8% (-11.5%, 9.9%)	1.0000	0.7671
other	30	3 (10.0%)	4	1 (25.0%)	0.400 (0.054, 2.980)	0.333 (0.026, 4.304)	-15.0% (-58.8%, 28.8%)	0.4091	
missing	2	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
Region group									
North-America	21	1 (4.8%)	5	0 (0.0%)	0.818 (0.038, 17.637)	0.805 (0.029, 22.625)	4.8% (-4.3%, 13.9%)	1.0000	0.9585
Europe	54	2 (3.7%)	10	1 (10.0%)	0.370 (0.037, 3.708)	0.346 (0.028, 4.228)	-6.3% (-25.6%, 13.0%)	0.4047	
Rest of World	69	5 (7.2%)	9	1 (11.1%)	0.652 (0.086, 4.973)	0.625 (0.065, 6.046)	-3.9% (-25.3%, 17.6%)	0.5333	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05

NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.11.06 Binary Safety OAESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:18:37

TABLE 11.6.4: Binary Outcome Analysis: Other Adverse Event of Special Interest: abnormal liver function - Safety Population

Table page 2 of 3.

	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN				P-val [2] for
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	trt*subgroup interaction
Weight group									
< 65 kg	52	3 (5.8%)	4	0 (0.0%)	0.660 (0.039, 11.054)	0.636 (0.028, 14.359)	5.8% (-0.6%, 12.1%)	1.0000	0.9666
>= 65 kg	89	5 (5.6%)	19	2 (10.5%)	0.534 (0.112, 2.548)	0.506 (0.091, 2.827)	-4.9% (-19.5%, 9.7%)	0.6040	
missing	3	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
NIS at baseline group									
< 50	87	4 (4.6%)	17	1 (5.9%)	0.782 (0.093, 6.569)	0.771 (0.081, 7.358)	-1.3% (-13.3%, 10.7%)	1.0000	0.6653
>=50	57	4 (7.0%)	7	1 (14.3%)	0.491 (0.063, 3.800)	0.453 (0.043, 4.740)	-7.3% (-34.0%, 19.5%)	0.4508	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	6 (6.0%)	15	1 (6.7%)	0.900 (0.116, 6.965)	0.894 (0.100, 7.986)	-0.7% (-14.1%, 12.8%)	1.0000	0.6365
no	44	2 (4.5%)	9	1 (11.1%)	0.409 (0.041, 4.043)	0.381 (0.031, 4.719)	-6.6% (-28.0%, 14.9%)	0.4346	
V30M Mutation group									
yes	85	6 (7.1%)	16	1 (6.3%)	1.129 (0.146, 8.760)	1.139 (0.128, 10.157)	0.8% (-12.2%, 13.9%)	1.0000	0.4356
no	59	2 (3.4%)	8	1 (12.5%)	0.271 (0.028, 2.662)	0.246 (0.020, 3.070)	-9.1% (-32.5%, 14.3%)	0.3214	
Disease Stage group									
Stage 1	115	6 (5.2%)	18	1 (5.6%)	0.939 (0.120, 7.353)	0.936 (0.106, 8.260)	-0.3% (-11.7%, 11.0%)	1.0000	0.5376
Stage 2	29	2 (6.9%)	6	1 (16.7%)	0.414 (0.044, 3.863)	0.370 (0.028, 4.903)	-9.8% (-41.0%, 21.4%)	0.4417	

Notes:
All analyses use unstratified methods.Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively.In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
[*] p-value <0.05
NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.11.06 Binary Safety OAESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:18:38

TABLE 11.6.4: Binary Outcome Analysis: Other Adverse Event of Special Interest: abnormal liver function - Safety Population

Table page 3 of 3.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL									
yes	100	6 (6.0%)	15	1 (6.7%)	0.900 (0.116, 6.965)	0.894 (0.100, 7.986)	-0.7% (-14.1%, 12.8%)	1.0000	0.6365
no	44	2 (4.5%)	9	1 (11.1%)	0.409 (0.041, 4.043)	0.381 (0.031, 4.719)	-6.6% (-28.0%, 14.9%)	0.4346	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis									
yes	39	1 (2.6%)	7	1 (14.3%)	0.179 (0.013, 2.547)	0.158 (0.009, 2.877)	-11.7% (-38.1%, 14.7%)	0.2841	0.3451
no	105	7 (6.7%)	17	1 (5.9%)	1.133 (0.149, 8.644)	1.143 (0.132, 9.919)	0.8% (-11.4%, 12.9%)	1.0000	
Cardiomyopathy									
yes	49	1 (2.0%)	9	2 (22.2%)	0.092 (0.009, 0.909)	0.073 (0.006, 0.914)	-20.2% (-47.6%, 7.3%)	0.0599	0.0611
no	95	7 (7.4%)	15	0 (0.0%)	2.500 (0.150, 41.665)	2.627 (0.143, 48.377)	7.4% (2.1%, 12.6%)	0.5903	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05
 NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.11.06 Binary Safety OAESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:18:38

TABLE 11.6.5: Binary Outcome Analysis: Other Adverse Event of Special Interest: adverse event at the injection site - Safety Population

Table page 1 of 3.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Overall									
Safety Population	144	11 (7.6%)	24	12 (50.0%)	0.153 (0.076, 0.306)	0.083 (0.030, 0.227)	-42.4% (-62.8%, -21.9%)	<0.0001*	--
Age group									
< 65 years	100	9 (9.0%)	16	7 (43.8%)	0.206 (0.089, 0.474)	0.127 (0.038, 0.423)	-34.8% (-59.7%, -9.8%)	0.0014*	0.3298
>= 65 years	44	2 (4.5%)	8	5 (62.5%)	0.073 (0.017, 0.312)	0.029 (0.004, 0.214)	-58.0% (-92.1%, -23.8%)	0.0004*	
Sex group									
Male	100	6 (6.0%)	16	5 (31.3%)	0.192 (0.066, 0.556)	0.140 (0.037, 0.537)	-25.3% (-48.4%, -2.1%)	0.0075*	0.0104*
Female	44	5 (11.4%)	8	7 (87.5%)	0.130 (0.055, 0.309)	0.018 (0.002, 0.181)	-76.1% (-100.0%, -51.4%)	<0.0001*	
Race group									
white	112	10 (8.9%)	19	11 (57.9%)	0.154 (0.076, 0.312)	0.071 (0.023, 0.218)	-49.0% (-71.8%, -26.1%)	<0.0001*	0.3814
other	30	1 (3.3%)	4	1 (25.0%)	0.133 (0.010, 1.739)	0.103 (0.005, 2.111)	-21.7% (-64.6%, 21.3%)	0.2246	
missing	2	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
Region group									
North-America	21	5 (23.8%)	5	4 (80.0%)	0.298 (0.123, 0.719)	0.078 (0.007, 0.870)	-56.2% (-95.7%, -16.7%)	0.0345*	0.2735
Europe	54	3 (5.6%)	10	3 (30.0%)	0.185 (0.043, 0.790)	0.137 (0.023, 0.818)	-24.4% (-53.5%, 4.6%)	0.0439*	
Rest of World	69	3 (4.3%)	9	5 (55.6%)	0.078 (0.022, 0.274)	0.036 (0.006, 0.210)	-51.2% (-84.0%, -18.4%)	0.0003*	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05

NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.11.06 Binary Safety OAESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:18:42

TABLE 11.6.5: Binary Outcome Analysis: Other Adverse Event of Special Interest: adverse event at the injection site - Safety Population

Table page 2 of 3.

	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN				P-val [2] for
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	trt*subgroup interaction
Weight group									
< 65 kg	52	2 (3.8%)	4	1 (25.0%)	0.154 (0.017, 1.353)	0.120 (0.008, 1.730)	-21.2% (-63.9%, 21.6%)	0.2027	0.4076
>= 65 kg	89	9 (10.1%)	19	11 (57.9%)	0.175 (0.084, 0.362)	0.082 (0.026, 0.256)	-47.8% (-70.8%, -24.7%)	<0.0001*	
missing	3	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
NIS at baseline group									
< 50	87	9 (10.3%)	17	11 (64.7%)	0.160 (0.079, 0.326)	0.063 (0.019, 0.211)	-54.4% (-78.0%, -30.8%)	<0.0001*	0.0304*
>=50	57	2 (3.5%)	7	1 (14.3%)	0.246 (0.025, 2.374)	0.218 (0.017, 2.778)	-10.8% (-37.1%, 15.6%)	0.2977	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	6 (6.0%)	15	8 (53.3%)	0.113 (0.045, 0.279)	0.056 (0.015, 0.207)	-47.3% (-73.0%, -21.7%)	<0.0001*	0.5791
no	44	5 (11.4%)	9	4 (44.4%)	0.256 (0.085, 0.770)	0.160 (0.032, 0.803)	-33.1% (-66.9%, 0.7%)	0.0350*	
V30M Mutation group									
yes	85	8 (9.4%)	16	8 (50.0%)	0.188 (0.083, 0.428)	0.104 (0.031, 0.352)	-40.6% (-65.9%, -15.3%)	0.0004*	0.9140
no	59	3 (5.1%)	8	4 (50.0%)	0.102 (0.028, 0.374)	0.054 (0.009, 0.327)	-44.9% (-80.0%, -9.8%)	0.0027*	
Disease Stage group									
Stage 1	115	10 (8.7%)	18	11 (61.1%)	0.142 (0.071, 0.286)	0.061 (0.019, 0.191)	-52.4% (-75.5%, -29.3%)	<0.0001*	0.0678
Stage 2	29	1 (3.4%)	6	1 (16.7%)	0.207 (0.015, 2.867)	0.179 (0.010, 3.346)	-13.2% (-43.8%, 17.3%)	0.3176	

Notes:
All analyses use unstratified methods.Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively.In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
[*] p-value <0.05
NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.11.06 Binary Safety OAESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:18:42

TABLE 11.6.5: Binary Outcome Analysis: Other Adverse Event of Special Interest: adverse event at the injection site - Safety Population

Table page 3 of 3.

EPLONTERSEN			INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL									
yes	100	6 (6.0%)	15	8 (53.3%)	0.113 (0.045, 0.279)	0.056 (0.015, 0.207)	-47.3% (-73.0%, -21.7%)	<0.0001*	0.5791
no	44	5 (11.4%)	9	4 (44.4%)	0.256 (0.085, 0.770)	0.160 (0.032, 0.803)	-33.1% (-66.9%, 0.7%)	0.0350*	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis									
yes	39	1 (2.6%)	7	3 (42.9%)	0.060 (0.007, 0.496)	0.035 (0.003, 0.422)	-40.3% (-77.3%, -3.3%)	0.0086*	0.7788
no	105	10 (9.5%)	17	9 (52.9%)	0.180 (0.086, 0.377)	0.094 (0.030, 0.297)	-43.4% (-67.8%, -19.0%)	<0.0001*	
Cardiomyopathy									
yes	49	1 (2.0%)	9	4 (44.4%)	0.046 (0.006, 0.365)	0.026 (0.002, 0.281)	-42.4% (-75.1%, -9.7%)	0.0014*	0.8386
no	95	10 (10.5%)	15	8 (53.3%)	0.197 (0.093, 0.419)	0.103 (0.031, 0.344)	-42.8% (-68.8%, -16.8%)	0.0004*	

Notes:
All analyses use unstratified methods.Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively.In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
[*] p-value <0.05
NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.11.06 Binary Safety OAESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:18:42

TABLE 11.6.6: Binary Outcome Analysis: Other Adverse Event of Special Interest: flu-like symptoms - Safety Population

Table page 1 of 3.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Overall									
Safety Population	144	1 (0.7%)	24	4 (16.7%)	0.042 (0.005, 0.357)	0.035 (0.004, 0.329)	-16.0% (-30.9%, -1.0%)	0.0015*	--
Age group									
< 65 years	100	1 (1.0%)	16	2 (12.5%)	0.080 (0.008, 0.832)	0.071 (0.006, 0.832)	-11.5% (-27.8%, 4.8%)	0.0496*	0.3542
>= 65 years	44	0 (0.0%)	8	2 (25.0%)	0.040 (0.002, 0.765)	0.029 (0.001, 0.679)	-25.0% (-55.0%, 5.0%)	0.0211*	
Sex group									
Male	100	1 (1.0%)	16	2 (12.5%)	0.080 (0.008, 0.832)	0.071 (0.006, 0.832)	-11.5% (-27.8%, 4.8%)	0.0496*	0.3542
Female	44	0 (0.0%)	8	2 (25.0%)	0.040 (0.002, 0.765)	0.029 (0.001, 0.679)	-25.0% (-55.0%, 5.0%)	0.0211*	
Race group									
white	112	1 (0.9%)	19	3 (15.8%)	0.057 (0.006, 0.516)	0.048 (0.005, 0.490)	-14.9% (-31.4%, 1.6%)	0.0096*	0.7928
other	30	0 (0.0%)	4	1 (25.0%)	0.054 (0.003, 1.144)	0.038 (0.001, 1.131)	-25.0% (-67.4%, 17.4%)	0.1176	
missing	2	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
Region group									
North-America	21	0 (0.0%)	5	1 (20.0%)	0.091 (0.004, 1.960)	0.070 (0.002, 2.005)	-20.0% (-55.1%, 15.1%)	0.1923	0.9132
Europe	54	1 (1.9%)	10	2 (20.0%)	0.093 (0.009, 0.927)	0.075 (0.006, 0.931)	-18.1% (-43.2%, 6.9%)	0.0612	
Rest of World	69	0 (0.0%)	9	1 (11.1%)	0.048 (0.002, 1.091)	0.041 (0.002, 1.082)	-11.1% (-31.6%, 9.4%)	0.1154	

Notes:
All analyses use unstratified methods.Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively.In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
[*] p-value <0.05

NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.11.06 Binary Safety OAESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:18:46

TABLE 11.6.6: Binary Outcome Analysis: Other Adverse Event of Special Interest: flu-like symptoms - Safety Population

Table page 2 of 3.

	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN				P-val [2] for
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	trt*subgroup interaction
Weight group									
< 65 kg	52	0 (0.0%)	4	1 (25.0%)	0.031 (0.001, 0.675)	0.022 (0.001, 0.652)	-25.0% (-67.4%, 17.4%)	0.0714	0.7799
>= 65 kg	89	1 (1.1%)	19	3 (15.8%)	0.071 (0.008, 0.648)	0.061 (0.006, 0.620)	-14.7% (-31.2%, 1.9%)	0.0168*	
missing	3	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
NIS at baseline group									
< 50	87	1 (1.1%)	17	4 (23.5%)	0.049 (0.006, 0.411)	0.038 (0.004, 0.365)	-22.4% (-42.7%, -2.1%)	0.0023*	0.2653
>=50	57	0 (0.0%)	7	0 (0.0%)	0.138 (0.003, 6.479)	0.130 (0.002, 7.073)	NE (NE, NE)	NE	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	1 (1.0%)	15	2 (13.3%)	0.075 (0.007, 0.777)	0.066 (0.006, 0.776)	-12.3% (-29.6%, 5.0%)	0.0444*	0.4672
no	44	0 (0.0%)	9	2 (22.2%)	0.044 (0.002, 0.856)	0.034 (0.001, 0.774)	-22.2% (-49.4%, 4.9%)	0.0261*	
V30M Mutation group									
yes	85	0 (0.0%)	16	2 (12.5%)	0.040 (0.002, 0.787)	0.034 (0.002, 0.743)	-12.5% (-28.7%, 3.7%)	0.0238*	0.5805
no	59	1 (1.7%)	8	2 (25.0%)	0.068 (0.007, 0.666)	0.052 (0.004, 0.658)	-23.3% (-53.5%, 6.9%)	0.0357*	
Disease Stage group									
Stage 1	115	1 (0.9%)	18	4 (22.2%)	0.039 (0.005, 0.331)	0.031 (0.003, 0.294)	-21.4% (-40.6%, -2.1%)	0.0011*	0.3283
Stage 2	29	0 (0.0%)	6	0 (0.0%)	0.233 (0.005, 10.776)	0.220 (0.004, 12.162)	NE (NE, NE)	NE	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05
 NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.11.06 Binary Safety OAESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:18:46

TABLE 11.6.6: Binary Outcome Analysis: Other Adverse Event of Special Interest: flu-like symptoms - Safety Population

Table page 3 of 3.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL									
yes	100	1 (1.0%)	15	2 (13.3%)	0.075 (0.007, 0.777)	0.066 (0.006, 0.776)	-12.3% (-29.6%, 5.0%)	0.0444*	0.4672
no	44	0 (0.0%)	9	2 (22.2%)	0.044 (0.002, 0.856)	0.034 (0.001, 0.774)	-22.2% (-49.4%, 4.9%)	0.0261*	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis									
yes	39	0 (0.0%)	7	1 (14.3%)	0.067 (0.003, 1.494)	0.055 (0.002, 1.497)	-14.3% (-40.2%, 11.6%)	0.1522	0.9589
no	105	1 (1.0%)	17	3 (17.6%)	0.054 (0.006, 0.489)	0.045 (0.004, 0.462)	-16.7% (-34.9%, 1.5%)	0.0084*	
Cardiomyopathy									
yes	49	0 (0.0%)	9	1 (11.1%)	0.067 (0.003, 1.522)	0.057 (0.002, 1.525)	-11.1% (-31.6%, 9.4%)	0.1552	0.7509
no	95	1 (1.1%)	15	3 (20.0%)	0.053 (0.006, 0.473)	0.043 (0.004, 0.442)	-18.9% (-39.3%, 1.4%)	0.0077*	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05
 NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.11.06 Binary Safety OAESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:18:46

TABLE 11.6.7: Binary Outcome Analysis: Other Adverse Event of Special Interest: central nervous system [CNS] disorders - Safety Population

Table page 1 of 3.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Overall									
Safety Population	144	11 (7.6%)	24	4 (16.7%)	0.458 (0.159, 1.322)	0.414 (0.120, 1.425)	-9.0% (-24.6%, 6.5%)	0.2352	--
Age group									
< 65 years	100	8 (8.0%)	16	2 (12.5%)	0.640 (0.149, 2.747)	0.609 (0.117, 3.164)	-4.5% (-21.6%, 12.6%)	0.6269	0.4262
>= 65 years	44	3 (6.8%)	8	2 (25.0%)	0.273 (0.054, 1.382)	0.220 (0.030, 1.596)	-18.2% (-49.1%, 12.7%)	0.1643	
Sex group									
Male	100	7 (7.0%)	16	1 (6.3%)	1.120 (0.147, 8.509)	1.129 (0.130, 9.840)	0.8% (-12.1%, 13.6%)	1.0000	0.0918
Female	44	4 (9.1%)	8	3 (37.5%)	0.242 (0.066, 0.884)	0.167 (0.029, 0.971)	-28.4% (-63.0%, 6.2%)	0.0642	
Race group									
white	112	7 (6.3%)	19	3 (15.8%)	0.396 (0.112, 1.398)	0.356 (0.083, 1.518)	-9.5% (-26.5%, 7.5%)	0.1599	0.9925
other	30	4 (13.3%)	4	1 (25.0%)	0.533 (0.078, 3.663)	0.462 (0.038, 5.600)	-11.7% (-55.8%, 32.5%)	0.4879	
missing	2	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
Region group									
North-America	21	0 (0.0%)	5	2 (40.0%)	0.055 (0.003, 0.990)	0.033 (0.001, 0.831)	-40.0% (-82.9%, 2.9%)	0.0308*	0.1072
Europe	54	4 (7.4%)	10	0 (0.0%)	1.800 (0.104, 31.091)	1.871 (0.094, 37.451)	7.4% (0.4%, 14.4%)	1.0000	
Rest of World	69	7 (10.1%)	9	2 (22.2%)	0.457 (0.111, 1.869)	0.395 (0.068, 2.286)	-12.1% (-40.2%, 16.0%)	0.2766	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05

NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.11.06 Binary Safety OAESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:18:50

TABLE 11.6.7: Binary Outcome Analysis: Other Adverse Event of Special Interest: central nervous system [CNS] disorders - Safety Population

Table page 2 of 3.

	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN				P-val [2] for
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	trt*subgroup interaction
Weight group									
< 65 kg	52	5 (9.6%)	4	0 (0.0%)	1.038 (0.067, 16.168)	1.042 (0.049, 22.053)	9.6% (1.6%, 17.6%)	1.0000	0.7642
>= 65 kg	89	6 (6.7%)	19	4 (21.1%)	0.320 (0.100, 1.026)	0.271 (0.068, 1.077)	-14.3% (-33.4%, 4.7%)	0.0725	
missing	3	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
NIS at baseline group									
< 50	87	8 (9.2%)	17	4 (23.5%)	0.391 (0.132, 1.153)	0.329 (0.087, 1.252)	-14.3% (-35.4%, 6.7%)	0.1054	0.3466
>=50	57	3 (5.3%)	7	0 (0.0%)	0.966 (0.055, 17.020)	0.963 (0.045, 20.543)	5.3% (-0.5%, 11.1%)	1.0000	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	9 (9.0%)	15	3 (20.0%)	0.450 (0.137, 1.477)	0.396 (0.094, 1.667)	-11.0% (-32.0%, 10.0%)	0.1904	0.7532
no	44	2 (4.5%)	9	1 (11.1%)	0.409 (0.041, 4.043)	0.381 (0.031, 4.719)	-6.6% (-28.0%, 14.9%)	0.4346	
V30M Mutation group									
yes	85	7 (8.2%)	16	2 (12.5%)	0.659 (0.150, 2.888)	0.628 (0.118, 3.341)	-4.3% (-21.5%, 13.0%)	0.6313	0.4155
no	59	4 (6.8%)	8	2 (25.0%)	0.271 (0.059, 1.250)	0.218 (0.033, 1.452)	-18.2% (-48.9%, 12.5%)	0.1472	
Disease Stage group									
Stage 1	115	8 (7.0%)	18	4 (22.2%)	0.313 (0.105, 0.933)	0.262 (0.070, 0.983)	-15.3% (-35.0%, 4.5%)	0.0585	0.2609
Stage 2	29	3 (10.3%)	6	0 (0.0%)	1.633 (0.095, 28.143)	1.717 (0.079, 37.541)	10.3% (-0.7%, 21.4%)	1.0000	

Notes:

All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.

[*] p-value <0.05

NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.11.06 Binary Safety OAESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:18:50

TABLE 11.6.7: Binary Outcome Analysis: Other Adverse Event of Special Interest: central nervous system [CNS] disorders - Safety Population

Table page 3 of 3.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL									
yes	100	9 (9.0%)	15	3 (20.0%)	0.450 (0.137, 1.477)	0.396 (0.094, 1.667)	-11.0% (-32.0%, 10.0%)	0.1904	0.7532
no	44	2 (4.5%)	9	1 (11.1%)	0.409 (0.041, 4.043)	0.381 (0.031, 4.719)	-6.6% (-28.0%, 14.9%)	0.4346	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis									
yes	39	3 (7.7%)	7	0 (0.0%)	1.400 (0.080, 24.552)	1.438 (0.067, 30.849)	7.7% (-0.7%, 16.1%)	1.0000	0.2496
no	105	8 (7.6%)	17	4 (23.5%)	0.324 (0.109, 0.959)	0.268 (0.071, 1.016)	-15.9% (-36.7%, 4.9%)	0.0637	
Cardiomyopathy									
yes	49	3 (6.1%)	9	0 (0.0%)	1.400 (0.078, 25.049)	1.430 (0.068, 30.024)	6.1% (-0.6%, 12.8%)	1.0000	0.1718
no	95	8 (8.4%)	15	4 (26.7%)	0.316 (0.108, 0.920)	0.253 (0.065, 0.980)	-18.2% (-41.3%, 4.8%)	0.0580	

Notes:
 All analyses use unstratified methods.Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively.In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05
 NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.11.06 Binary Safety OAESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:18:50

TABLE 11.6.8: Binary Outcome Analysis: Other Adverse Event of Special Interest: haemorrhages - Safety Population

Table page 1 of 3.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Overall									
Safety Population	144	6 (4.2%)	24	6 (25.0%)	0.167 (0.059, 0.474)	0.130 (0.038, 0.448)	-20.8% (-38.5%, -3.2%)	0.0024*	--
Age group									
< 65 years	100	5 (5.0%)	16	2 (12.5%)	0.400 (0.085, 1.889)	0.368 (0.065, 2.085)	-7.5% (-24.3%, 9.3%)	0.2476	0.0396*
>= 65 years	44	1 (2.3%)	8	4 (50.0%)	0.045 (0.006, 0.356)	0.023 (0.002, 0.261)	-47.7% (-82.7%, -12.8%)	0.0012*	
Sex group									
Male	100	4 (4.0%)	16	3 (18.8%)	0.213 (0.053, 0.866)	0.181 (0.036, 0.899)	-14.8% (-34.3%, 4.8%)	0.0539	0.3437
Female	44	2 (4.5%)	8	3 (37.5%)	0.121 (0.024, 0.614)	0.079 (0.011, 0.595)	-33.0% (-67.1%, 1.2%)	0.0216*	
Race group									
white	112	5 (4.5%)	19	6 (31.6%)	0.141 (0.048, 0.417)	0.101 (0.027, 0.379)	-27.1% (-48.4%, -5.9%)	0.0013*	0.4282
other	30	0 (0.0%)	4	0 (0.0%)	0.161 (0.004, 7.242)	0.148 (0.003, 8.409)	NE (NE, NE)	NE	
missing	2	1 (50.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
Region group									
North-America	21	1 (4.8%)	5	4 (80.0%)	0.060 (0.008, 0.424)	0.013 (<0.001, 0.244)	-75.2% (-100.0%, -39.0%)	0.0016*	0.0083*
Europe	54	2 (3.7%)	10	0 (0.0%)	1.000 (0.051, 19.425)	1.000 (0.045, 22.372)	3.7% (-1.3%, 8.7%)	1.0000	
Rest of World	69	3 (4.3%)	9	2 (22.2%)	0.196 (0.038, 1.018)	0.159 (0.023, 1.120)	-17.9% (-45.5%, 9.7%)	0.0991	

Notes:
All analyses use unstratified methods.Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively.In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
[*] p-value <0.05
NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.11.06 Binary Safety OAESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:18:54

TABLE 11.6.8: Binary Outcome Analysis: Other Adverse Event of Special Interest: haemorrhages - Safety Population

Table page 2 of 3.

	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN				P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	
Weight group									
< 65 kg	52	2 (3.8%)	4	0 (0.0%)	0.472 (0.026, 8.527)	0.446 (0.018, 10.776)	3.8% (-1.4%, 9.1%)	1.0000	0.5659
>= 65 kg	89	4 (4.5%)	19	6 (31.6%)	0.142 (0.044, 0.456)	0.102 (0.025, 0.411)	-27.1% (-48.4%, -5.7%)	0.0019*	
missing	3	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
NIS at baseline group									
< 50	87	6 (6.9%)	17	5 (29.4%)	0.234 (0.081, 0.682)	0.178 (0.047, 0.674)	-22.5% (-44.8%, -0.2%)	0.0163*	0.7445
>=50	57	0 (0.0%)	7	1 (14.3%)	0.046 (0.002, 1.035)	0.038 (0.001, 1.023)	-14.3% (-40.2%, 11.6%)	0.1094	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	3 (3.0%)	15	5 (33.3%)	0.090 (0.024, 0.338)	0.062 (0.013, 0.298)	-30.3% (-54.4%, -6.2%)	0.0009*	0.1592
no	44	3 (6.8%)	9	1 (11.1%)	0.614 (0.072, 5.250)	0.585 (0.054, 6.367)	-4.3% (-26.1%, 17.5%)	0.5364	
V30M Mutation group									
yes	85	6 (7.1%)	16	3 (18.8%)	0.376 (0.105, 1.352)	0.329 (0.073, 1.482)	-11.7% (-31.6%, 8.2%)	0.1505	0.1794
no	59	0 (0.0%)	8	3 (37.5%)	0.021 (0.001, 0.381)	0.013 (0.001, 0.290)	-37.5% (-71.0%, -4.0%)	0.0012*	
Disease Stage group									
Stage 1	115	4 (3.5%)	18	5 (27.8%)	0.125 (0.037, 0.423)	0.094 (0.022, 0.393)	-24.3% (-45.3%, -3.3%)	0.0024*	0.4990
Stage 2	29	2 (6.9%)	6	1 (16.7%)	0.414 (0.044, 3.863)	0.370 (0.028, 4.903)	-9.8% (-41.0%, 21.4%)	0.4417	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05

NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.11.06 Binary Safety OAESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:18:54

TABLE 11.6.8: Binary Outcome Analysis: Other Adverse Event of Special Interest: haemorrhages - Safety Population

Table page 3 of 3.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL									
yes	100	3 (3.0%)	15	5 (33.3%)	0.090 (0.024, 0.338)	0.062 (0.013, 0.298)	-30.3% (-54.4%, -6.2%)	0.0009*	0.1592
no	44	3 (6.8%)	9	1 (11.1%)	0.614 (0.072, 5.250)	0.585 (0.054, 6.367)	-4.3% (-26.1%, 17.5%)	0.5364	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis									
yes	39	0 (0.0%)	7	2 (28.6%)	0.040 (0.002, 0.757)	0.028 (0.001, 0.659)	-28.6% (-62.0%, 4.9%)	0.0203*	0.5562
no	105	6 (5.7%)	17	4 (23.5%)	0.243 (0.076, 0.772)	0.197 (0.049, 0.792)	-17.8% (-38.5%, 2.8%)	0.0326*	
Cardiomyopathy									
yes	49	1 (2.0%)	9	2 (22.2%)	0.092 (0.009, 0.909)	0.073 (0.006, 0.914)	-20.2% (-47.6%, 7.3%)	0.0599	0.9158
no	95	5 (5.3%)	15	4 (26.7%)	0.197 (0.060, 0.653)	0.153 (0.036, 0.655)	-21.4% (-44.2%, 1.4%)	0.0192*	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05
 NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.11.06 Binary Safety OAESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:18:55

TABLE 11.6.9: Binary Outcome Analysis: Other Adverse Event of Special Interest: cardiac disorders - Safety Population

Table page 1 of 3.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Overall									
Safety Population	144	10 (6.9%)	24	0 (0.0%)	3.621 (0.219, 59.846)	3.825 (0.217, 67.434)	6.9% (2.8%, 11.1%)	0.3603	--
Age group									
< 65 years	100	6 (6.0%)	16	0 (0.0%)	2.188 (0.129, 37.085)	2.270 (0.122, 42.237)	6.0% (1.3%, 10.7%)	0.5940	0.9158
>= 65 years	44	4 (9.1%)	8	0 (0.0%)	1.800 (0.106, 30.585)	1.889 (0.093, 38.469)	9.1% (0.6%, 17.6%)	1.0000	
Sex group									
Male	100	8 (8.0%)	16	0 (0.0%)	2.861 (0.173, 47.314)	3.032 (0.167, 55.104)	8.0% (2.7%, 13.3%)	0.5969	0.5451
Female	44	2 (4.5%)	8	0 (0.0%)	1.000 (0.052, 19.122)	1.000 (0.044, 22.746)	4.5% (-1.6%, 10.7%)	1.0000	
Race group									
white	112	6 (5.4%)	19	0 (0.0%)	2.301 (0.135, 39.258)	2.380 (0.129, 43.987)	5.4% (1.2%, 9.5%)	0.5922	0.8657
other	30	3 (10.0%)	4	0 (0.0%)	1.129 (0.068, 18.727)	1.145 (0.050, 26.105)	10.0% (-0.7%, 20.7%)	1.0000	
missing	2	1 (50.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
Region group									
North-America	21	0 (0.0%)	5	0 (0.0%)	0.273 (0.006, 12.370)	0.256 (0.005, 14.396)	NE (NE, NE)	NE	0.6559
Europe	54	3 (5.6%)	10	0 (0.0%)	1.400 (0.078, 25.231)	1.427 (0.069, 29.734)	5.6% (-0.6%, 11.7%)	1.0000	
Rest of World	69	7 (10.1%)	9	0 (0.0%)	2.143 (0.132, 34.713)	2.280 (0.120, 43.255)	10.1% (3.0%, 17.3%)	1.0000	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05

NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.11.06 Binary Safety OAESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:18:58

TABLE 11.6.9: Binary Outcome Analysis: Other Adverse Event of Special Interest: cardiac disorders - Safety Population

Table page 2 of 3.

EPLONTERSEN			INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Weight group									
< 65 kg	52	3 (5.8%)	4	0 (0.0%)	0.660 (0.039, 11.054)	0.636 (0.028, 14.359)	5.8% (-0.6%, 12.1%)	1.0000	0.7713
>= 65 kg	89	6 (6.7%)	19	0 (0.0%)	2.889 (0.170, 49.216)	3.036 (0.164, 56.199)	6.7% (1.5%, 12.0%)	0.5879	
missing	3	1 (33.3%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
NIS at baseline group									
< 50	87	5 (5.7%)	17	0 (0.0%)	2.250 (0.130, 38.910)	2.333 (0.123, 44.166)	5.7% (0.9%, 10.6%)	0.5885	0.9909
>=50	57	5 (8.8%)	7	0 (0.0%)	1.517 (0.092, 24.928)	1.571 (0.079, 31.388)	8.8% (1.4%, 16.1%)	1.0000	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	5 (5.0%)	15	0 (0.0%)	1.743 (0.101, 30.024)	1.785 (0.094, 33.920)	5.0% (0.7%, 9.3%)	1.0000	0.6263
no	44	5 (11.4%)	9	0 (0.0%)	2.444 (0.147, 40.716)	2.646 (0.134, 52.108)	11.4% (2.0%, 20.7%)	0.5743	
V30M Mutation group									
yes	85	7 (8.2%)	16	0 (0.0%)	2.965 (0.178, 49.499)	3.153 (0.171, 57.964)	8.2% (2.4%, 14.1%)	0.5932	0.5389
no	59	3 (5.1%)	8	0 (0.0%)	1.050 (0.059, 18.689)	1.053 (0.050, 22.229)	5.1% (-0.5%, 10.7%)	1.0000	
Disease Stage group									
Stage 1	115	7 (6.1%)	18	0 (0.0%)	2.457 (0.146, 41.273)	2.558 (0.140, 46.708)	6.1% (1.7%, 10.5%)	0.5929	0.9419
Stage 2	29	3 (10.3%)	6	0 (0.0%)	1.633 (0.095, 28.143)	1.717 (0.079, 37.541)	10.3% (-0.7%, 21.4%)	1.0000	

Notes:
All analyses use unstratified methods.Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively.In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
[*] p-value <0.05
NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.11.06 Binary Safety OAESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:18:58

TABLE 11.6.9: Binary Outcome Analysis: Other Adverse Event of Special Interest: cardiac disorders - Safety Population

Table page 3 of 3.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL									
yes	100	5 (5.0%)	15	0 (0.0%)	1.743 (0.101, 30.024)	1.785 (0.094, 33.920)	5.0% (0.7%, 9.3%)	1.0000	0.6263
no	44	5 (11.4%)	9	0 (0.0%)	2.444 (0.147, 40.716)	2.646 (0.134, 52.108)	11.4% (2.0%, 20.7%)	0.5743	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis									
yes	39	4 (10.3%)	7	0 (0.0%)	1.800 (0.107, 30.241)	1.901 (0.092, 39.199)	10.3% (0.7%, 19.8%)	1.0000	0.8707
no	105	6 (5.7%)	17	0 (0.0%)	2.208 (0.130, 37.509)	2.286 (0.123, 42.434)	5.7% (1.3%, 10.2%)	0.5939	
Cardiomyopathy									
yes	49	4 (8.2%)	9	0 (0.0%)	1.800 (0.105, 30.863)	1.879 (0.093, 37.903)	8.2% (0.5%, 15.8%)	1.0000	0.9631
no	95	6 (6.3%)	15	0 (0.0%)	2.167 (0.128, 36.617)	2.251 (0.121, 42.018)	6.3% (1.4%, 11.2%)	1.0000	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05
 NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.11.06 Binary Safety OAESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:18:59

TABLE 11.6.10: Binary Outcome Analysis: Other Adverse Event of Special Interest: reduced thyroxine - Safety Population

Table page 1 of 3.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Overall									
Safety Population	144	2 (1.4%)	24	1 (4.2%)	0.333 (0.031, 3.535)	0.324 (0.028, 3.719)	-2.8% (-11.0%, 5.4%)	0.3722	--
Age group									
< 65 years	100	2 (2.0%)	16	1 (6.3%)	0.320 (0.031, 3.328)	0.306 (0.026, 3.587)	-4.3% (-16.4%, 7.9%)	0.3620	0.9875
>= 65 years	44	0 (0.0%)	8	0 (0.0%)	0.200 (0.004, 9.437)	0.191 (0.004, 10.304)	NE (NE, NE)	NE	
Sex group									
Male	100	2 (2.0%)	16	0 (0.0%)	0.842 (0.042, 16.779)	0.838 (0.038, 18.239)	2.0% (-0.7%, 4.7%)	1.0000	0.1901
Female	44	0 (0.0%)	8	1 (12.5%)	0.067 (0.003, 1.509)	0.056 (0.002, 1.512)	-12.5% (-35.4%, 10.4%)	0.1538	
Race group									
white	112	2 (1.8%)	19	1 (5.3%)	0.339 (0.032, 3.560)	0.327 (0.028, 3.799)	-3.5% (-13.8%, 6.9%)	0.3775	0.9254
other	30	0 (0.0%)	4	0 (0.0%)	0.161 (0.004, 7.242)	0.148 (0.003, 8.409)	NE (NE, NE)	NE	
missing	2	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
Region group									
North-America	21	0 (0.0%)	5	0 (0.0%)	0.273 (0.006, 12.370)	0.256 (0.005, 14.396)	NE (NE, NE)	NE	0.8128
Europe	54	1 (1.9%)	10	0 (0.0%)	0.600 (0.026, 13.786)	0.589 (0.022, 15.465)	1.9% (-1.7%, 5.4%)	1.0000	
Rest of World	69	1 (1.4%)	9	1 (11.1%)	0.130 (0.009, 1.909)	0.118 (0.007, 2.069)	-9.7% (-30.4%, 11.1%)	0.2188	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05

NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.11.06 Binary Safety OAESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:19:02

TABLE 11.6.10: Binary Outcome Analysis: Other Adverse Event of Special Interest: reduced thyroxine - Safety Population

Table page 2 of 3.

	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN				P-val [2] for
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	trt*subgroup interaction
Weight group									
< 65 kg	52	1 (1.9%)	4	1 (25.0%)	0.077 (0.006, 1.014)	0.059 (0.003, 1.189)	-23.1% (-65.7%, 19.5%)	0.1390	0.3730
>= 65 kg	89	1 (1.1%)	19	0 (0.0%)	0.667 (0.028, 15.772)	0.661 (0.026, 16.844)	1.1% (-1.1%, 3.3%)	1.0000	
missing	3	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
NIS at baseline group									
< 50	87	1 (1.1%)	17	1 (5.9%)	0.195 (0.013, 2.974)	0.186 (0.011, 3.130)	-4.7% (-16.1%, 6.7%)	0.3015	0.9254
>=50	57	1 (1.8%)	7	0 (0.0%)	0.414 (0.018, 9.316)	0.398 (0.015, 10.690)	1.8% (-1.7%, 5.2%)	1.0000	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	2 (2.0%)	15	1 (6.7%)	0.300 (0.029, 3.109)	0.286 (0.024, 3.361)	-4.7% (-17.6%, 8.3%)	0.3451	0.9329
no	44	0 (0.0%)	9	0 (0.0%)	0.222 (0.005, 10.543)	0.213 (0.004, 11.448)	NE (NE, NE)	NE	
V30M Mutation group									
yes	85	2 (2.4%)	16	1 (6.3%)	0.376 (0.036, 3.909)	0.361 (0.031, 4.242)	-3.9% (-16.2%, 8.4%)	0.4073	0.9385
no	59	0 (0.0%)	8	0 (0.0%)	0.150 (0.003, 7.097)	0.143 (0.003, 7.686)	NE (NE, NE)	NE	
Disease Stage group									
Stage 1	115	2 (1.7%)	18	1 (5.6%)	0.313 (0.030, 3.277)	0.301 (0.026, 3.501)	-3.8% (-14.7%, 7.0%)	0.3559	0.8809
Stage 2	29	0 (0.0%)	6	0 (0.0%)	0.233 (0.005, 10.776)	0.220 (0.004, 12.162)	NE (NE, NE)	NE	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05
 NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.11.06 Binary Safety OAESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:19:02

TABLE 11.6.10: Binary Outcome Analysis: Other Adverse Event of Special Interest: reduced thyroxine - Safety Population

Table page 3 of 3.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL									
yes	100	2 (2.0%)	15	1 (6.7%)	0.300 (0.029, 3.109)	0.286 (0.024, 3.361)	-4.7% (-17.6%, 8.3%)	0.3451	0.9329
no	44	0 (0.0%)	9	0 (0.0%)	0.222 (0.005, 10.543)	0.213 (0.004, 11.448)	NE (NE, NE)	NE	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis									
yes	39	0 (0.0%)	7	0 (0.0%)	0.200 (0.004, 9.359)	0.190 (0.003, 10.335)	NE (NE, NE)	NE	0.9234
no	105	2 (1.9%)	17	1 (5.9%)	0.324 (0.031, 3.379)	0.311 (0.027, 3.628)	-4.0% (-15.5%, 7.5%)	0.3651	
Cardiomyopathy									
yes	49	0 (0.0%)	9	0 (0.0%)	0.200 (0.004, 9.500)	0.192 (0.004, 10.281)	NE (NE, NE)	NE	0.9498
no	95	2 (2.1%)	15	1 (6.7%)	0.316 (0.030, 3.271)	0.301 (0.026, 3.543)	-4.6% (-17.5%, 8.4%)	0.3587	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05
 NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.11.06 Binary Safety OAESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:19:03

TABLE 11.6.11: Binary Outcome Analysis: Other Adverse Event of Special Interest: Any serious event - Safety Population

Table page 1 of 3.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Overall									
Safety Population	144	1 (0.7%)	24	0 (0.0%)	0.517 (0.022, 12.343)	0.512 (0.020, 12.937)	0.7% (-0.7%, 2.1%)	1.0000	--
Age group									
< 65 years	100	0 (0.0%)	16	0 (0.0%)	0.168 (0.003, 8.201)	0.164 (0.003, 8.564)	NE (NE, NE)	NE	0.9864
>= 65 years	44	1 (2.3%)	8	0 (0.0%)	0.600 (0.027, 13.582)	0.586 (0.022, 15.640)	2.3% (-2.1%, 6.7%)	1.0000	
Sex group									
Male	100	1 (1.0%)	16	0 (0.0%)	0.505 (0.021, 11.891)	0.497 (0.019, 12.737)	1.0% (-1.0%, 3.0%)	1.0000	0.7204
Female	44	0 (0.0%)	8	0 (0.0%)	0.200 (0.004, 9.437)	0.191 (0.004, 10.304)	NE (NE, NE)	NE	
Race group									
white	112	1 (0.9%)	19	0 (0.0%)	0.531 (0.022, 12.579)	0.525 (0.021, 13.351)	0.9% (-0.8%, 2.6%)	1.0000	0.8088
other	30	0 (0.0%)	4	0 (0.0%)	0.161 (0.004, 7.242)	0.148 (0.003, 8.409)	NE (NE, NE)	NE	
missing	2	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
Region group									
North-America	21	0 (0.0%)	5	0 (0.0%)	0.273 (0.006, 12.370)	0.256 (0.005, 14.396)	NE (NE, NE)	NE	0.9700
Europe	54	0 (0.0%)	10	0 (0.0%)	0.200 (0.004, 9.551)	0.193 (0.004, 10.261)	NE (NE, NE)	NE	
Rest of World	69	1 (1.4%)	9	0 (0.0%)	0.429 (0.019, 9.816)	0.416 (0.016, 10.966)	1.4% (-1.4%, 4.3%)	1.0000	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05

NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.11.06 Binary Safety OAESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:19:06

TABLE 11.6.11: Binary Outcome Analysis: Other Adverse Event of Special Interest: Any serious event - Safety Population

Table page 2 of 3.

	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN				P-val [2] for
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	trt*subgroup interaction
Weight group									
< 65 kg	52	0 (0.0%)	4	0 (0.0%)	0.094 (0.002, 4.264)	0.086 (0.002, 4.853)	NE (NE, NE)	NE	0.7210
>= 65 kg	89	1 (1.1%)	19	0 (0.0%)	0.667 (0.028, 15.772)	0.661 (0.026, 16.844)	1.1% (-1.1%, 3.3%)	1.0000	
missing	3	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
NIS at baseline group									
< 50	87	1 (1.1%)	17	0 (0.0%)	0.614 (0.026, 14.467)	0.607 (0.024, 15.522)	1.1% (-1.1%, 3.4%)	1.0000	0.6166
>=50	57	0 (0.0%)	7	0 (0.0%)	0.138 (0.003, 6.479)	0.130 (0.002, 7.073)	NE (NE, NE)	NE	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	0 (0.0%)	15	0 (0.0%)	0.158 (0.003, 7.704)	0.154 (0.003, 8.060)	NE (NE, NE)	NE	0.9185
no	44	1 (2.3%)	9	0 (0.0%)	0.667 (0.029, 15.195)	0.655 (0.025, 17.354)	2.3% (-2.1%, 6.7%)	1.0000	
V30M Mutation group									
yes	85	0 (0.0%)	16	0 (0.0%)	0.198 (0.004, 9.623)	0.193 (0.004, 10.075)	NE (NE, NE)	NE	0.9322
no	59	1 (1.7%)	8	0 (0.0%)	0.450 (0.020, 10.221)	0.436 (0.016, 11.590)	1.7% (-1.6%, 5.0%)	1.0000	
Disease Stage group									
Stage 1	115	1 (0.9%)	18	0 (0.0%)	0.491 (0.021, 11.624)	0.485 (0.019, 12.353)	0.9% (-0.8%, 2.6%)	1.0000	0.6646
Stage 2	29	0 (0.0%)	6	0 (0.0%)	0.233 (0.005, 10.776)	0.220 (0.004, 12.162)	NE (NE, NE)	NE	

Notes:
 All analyses use unstratified methods.Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively.In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05
 NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.11.06 Binary Safety OAESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:19:07

TABLE 11.6.11: Binary Outcome Analysis: Other Adverse Event of Special Interest: Any serious event - Safety Population

Table page 3 of 3.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL									
yes	100	0 (0.0%)	15	0 (0.0%)	0.158 (0.003, 7.704)	0.154 (0.003, 8.060)	NE (NE, NE)	NE	0.9185
no	44	1 (2.3%)	9	0 (0.0%)	0.667 (0.029, 15.195)	0.655 (0.025, 17.354)	2.3% (-2.1%, 6.7%)	1.0000	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis									
yes	39	1 (2.6%)	7	0 (0.0%)	0.600 (0.027, 13.443)	0.584 (0.022, 15.763)	2.6% (-2.4%, 7.5%)	1.0000	0.9779
no	105	0 (0.0%)	17	0 (0.0%)	0.170 (0.003, 8.289)	0.166 (0.003, 8.636)	NE (NE, NE)	NE	
Cardiomyopathy									
yes	49	1 (2.0%)	9	0 (0.0%)	0.600 (0.026, 13.694)	0.588 (0.022, 15.543)	2.0% (-1.9%, 6.0%)	1.0000	0.9497
no	95	0 (0.0%)	15	0 (0.0%)	0.167 (0.003, 8.103)	0.162 (0.003, 8.484)	NE (NE, NE)	NE	

Notes:
 All analyses use unstratified methods.Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively.In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05
 NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.11.06 Binary Safety OAESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:19:07

TABLE 11.6.12: Binary Outcome Analysis: Other Adverse Event of Special Interest: Serious renal impairment - Safety Population
No events of this type occurred during the analyzed study period.

TABLE 11.6.13: Binary Outcome Analysis: Other Adverse Event of Special Interest: Serious coagulation abnormalities - Safety Population
No events of this type occurred during the analyzed study period.

TABLE 11.6.14: Binary Outcome Analysis: Other Adverse Event of Special Interest: Serious abnormal liver function - Safety Population
No events of this type occurred during the analyzed study period.

TABLE 11.6.15: Binary Outcome Analysis: Other Adverse Event of Special Interest: Serious adverse event at the injection site - Safety Population
No events of this type occurred during the analyzed study period.

TABLE 11.6.16: Binary Outcome Analysis: Other Adverse Event of Special Interest: Serious flu-like symptoms - Safety Population
No events of this type occurred during the analyzed study period.

TABLE 11.6.17: Binary Outcome Analysis: Other Adverse Event of Special Interest: Serious central nervous system [CNS] disorders - Safety Population
No events of this type occurred during the analyzed study period.

TABLE 11.6.18: Binary Outcome Analysis: Other Adverse Event of Special Interest: Serious haemorrhages - Safety Population
No events of this type occurred during the analyzed study period.

TABLE 11.6.19: Binary Outcome Analysis: Other Adverse Event of Special Interest: Serious cardiac disorders - Safety Population

Table page 1 of 3.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Overall									
Safety Population	144	1 (0.7%)	24	0 (0.0%)	0.517 (0.022, 12.343)	0.512 (0.020, 12.937)	0.7% (-0.7%, 2.1%)	1.0000	--
Age group									
< 65 years	100	0 (0.0%)	16	0 (0.0%)	0.168 (0.003, 8.201)	0.164 (0.003, 8.564)	NE (NE, NE)	NE	0.9864
>= 65 years	44	1 (2.3%)	8	0 (0.0%)	0.600 (0.027, 13.582)	0.586 (0.022, 15.640)	2.3% (-2.1%, 6.7%)	1.0000	
Sex group									
Male	100	1 (1.0%)	16	0 (0.0%)	0.505 (0.021, 11.891)	0.497 (0.019, 12.737)	1.0% (-1.0%, 3.0%)	1.0000	0.7204
Female	44	0 (0.0%)	8	0 (0.0%)	0.200 (0.004, 9.437)	0.191 (0.004, 10.304)	NE (NE, NE)	NE	
Race group									
white	112	1 (0.9%)	19	0 (0.0%)	0.531 (0.022, 12.579)	0.525 (0.021, 13.351)	0.9% (-0.8%, 2.6%)	1.0000	0.8088
other	30	0 (0.0%)	4	0 (0.0%)	0.161 (0.004, 7.242)	0.148 (0.003, 8.409)	NE (NE, NE)	NE	
missing	2	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
Region group									
North-America	21	0 (0.0%)	5	0 (0.0%)	0.273 (0.006, 12.370)	0.256 (0.005, 14.396)	NE (NE, NE)	NE	0.9700
Europe	54	0 (0.0%)	10	0 (0.0%)	0.200 (0.004, 9.551)	0.193 (0.004, 10.261)	NE (NE, NE)	NE	
Rest of World	69	1 (1.4%)	9	0 (0.0%)	0.429 (0.019, 9.816)	0.416 (0.016, 10.966)	1.4% (-1.4%, 4.3%)	1.0000	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05

NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.11.06 Binary Safety OAESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:19:15

TABLE 11.6.19: Binary Outcome Analysis: Other Adverse Event of Special Interest: Serious cardiac disorders - Safety Population

Table page 2 of 3.

EPLONTERSEN			INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Weight group									
< 65 kg	52	0 (0.0%)	4	0 (0.0%)	0.094 (0.002, 4.264)	0.086 (0.002, 4.853)	NE (NE, NE)	NE	0.7210
>= 65 kg	89	1 (1.1%)	19	0 (0.0%)	0.667 (0.028, 15.772)	0.661 (0.026, 16.844)	1.1% (-1.1%, 3.3%)	1.0000	
missing	3	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
NIS at baseline group									
< 50	87	1 (1.1%)	17	0 (0.0%)	0.614 (0.026, 14.467)	0.607 (0.024, 15.522)	1.1% (-1.1%, 3.4%)	1.0000	0.6166
>=50	57	0 (0.0%)	7	0 (0.0%)	0.138 (0.003, 6.479)	0.130 (0.002, 7.073)	NE (NE, NE)	NE	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	0 (0.0%)	15	0 (0.0%)	0.158 (0.003, 7.704)	0.154 (0.003, 8.060)	NE (NE, NE)	NE	0.9185
no	44	1 (2.3%)	9	0 (0.0%)	0.667 (0.029, 15.195)	0.655 (0.025, 17.354)	2.3% (-2.1%, 6.7%)	1.0000	
V30M Mutation group									
yes	85	0 (0.0%)	16	0 (0.0%)	0.198 (0.004, 9.623)	0.193 (0.004, 10.075)	NE (NE, NE)	NE	0.9322
no	59	1 (1.7%)	8	0 (0.0%)	0.450 (0.020, 10.221)	0.436 (0.016, 11.590)	1.7% (-1.6%, 5.0%)	1.0000	
Disease Stage group									
Stage 1	115	1 (0.9%)	18	0 (0.0%)	0.491 (0.021, 11.624)	0.485 (0.019, 12.353)	0.9% (-0.8%, 2.6%)	1.0000	0.6646
Stage 2	29	0 (0.0%)	6	0 (0.0%)	0.233 (0.005, 10.776)	0.220 (0.004, 12.162)	NE (NE, NE)	NE	

Notes:

All analyses use unstratified methods.Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively.In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.

[*] p-value <0.05

NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.11.06 Binary Safety OAESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:19:15

TABLE 11.6.19: Binary Outcome Analysis: Other Adverse Event of Special Interest: Serious cardiac disorders - Safety Population

Table page 3 of 3.

EPLONTERSEN			INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL									
yes	100	0 (0.0%)	15	0 (0.0%)	0.158 (0.003, 7.704)	0.154 (0.003, 8.060)	NE (NE, NE)	NE	0.9185
no	44	1 (2.3%)	9	0 (0.0%)	0.667 (0.029, 15.195)	0.655 (0.025, 17.354)	2.3% (-2.1%, 6.7%)	1.0000	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis									
yes	39	1 (2.6%)	7	0 (0.0%)	0.600 (0.027, 13.443)	0.584 (0.022, 15.763)	2.6% (-2.4%, 7.5%)	1.0000	0.9779
no	105	0 (0.0%)	17	0 (0.0%)	0.170 (0.003, 8.289)	0.166 (0.003, 8.636)	NE (NE, NE)	NE	
Cardiomyopathy									
yes	49	1 (2.0%)	9	0 (0.0%)	0.600 (0.026, 13.694)	0.588 (0.022, 15.543)	2.0% (-1.9%, 6.0%)	1.0000	0.9497
no	95	0 (0.0%)	15	0 (0.0%)	0.167 (0.003, 8.103)	0.162 (0.003, 8.484)	NE (NE, NE)	NE	

Notes:
 All analyses use unstratified methods.Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively.In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05
 NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.11.06 Binary Safety OAESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:19:16

TABLE 11.6.20: Binary Outcome Analysis: Other Adverse Event of Special Interest: Serious reduced thyroxine - Safety Population
No events of this type occurred during the analyzed study period.

TABLE 11.6.21: Binary Outcome Analysis: Other Adverse Event of Special Interest: Any severe event - Safety Population

Table page 1 of 3.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Overall									
Safety Population	144	2 (1.4%)	24	0 (0.0%)	0.862 (0.043, 17.429)	0.860 (0.040, 18.453)	1.4% (-0.5%, 3.3%)	1.0000	--
Age group									
< 65 years	100	1 (1.0%)	16	0 (0.0%)	0.505 (0.021, 11.891)	0.497 (0.019, 12.737)	1.0% (-1.0%, 3.0%)	1.0000	0.9292
>= 65 years	44	1 (2.3%)	8	0 (0.0%)	0.600 (0.027, 13.582)	0.586 (0.022, 15.640)	2.3% (-2.1%, 6.7%)	1.0000	
Sex group									
Male	100	1 (1.0%)	16	0 (0.0%)	0.505 (0.021, 11.891)	0.497 (0.019, 12.737)	1.0% (-1.0%, 3.0%)	1.0000	0.9292
Female	44	1 (2.3%)	8	0 (0.0%)	0.600 (0.027, 13.582)	0.586 (0.022, 15.640)	2.3% (-2.1%, 6.7%)	1.0000	
Race group									
white	112	1 (0.9%)	19	0 (0.0%)	0.531 (0.022, 12.579)	0.525 (0.021, 13.351)	0.9% (-0.8%, 2.6%)	1.0000	0.9363
other	30	1 (3.3%)	4	0 (0.0%)	0.484 (0.023, 10.300)	0.458 (0.016, 13.054)	3.3% (-3.1%, 9.8%)	1.0000	
missing	2	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
Region group									
North-America	21	0 (0.0%)	5	0 (0.0%)	0.273 (0.006, 12.370)	0.256 (0.005, 14.396)	NE (NE, NE)	NE	0.9406
Europe	54	0 (0.0%)	10	0 (0.0%)	0.200 (0.004, 9.551)	0.193 (0.004, 10.261)	NE (NE, NE)	NE	
Rest of World	69	2 (2.9%)	9	0 (0.0%)	0.714 (0.037, 13.828)	0.704 (0.031, 15.800)	2.9% (-1.1%, 6.9%)	1.0000	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05

NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.11.06 Binary Safety OAESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:19:20

TABLE 11.6.21: Binary Outcome Analysis: Other Adverse Event of Special Interest: Any severe event - Safety Population

Table page 2 of 3.

EPLONTERSEN			INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Weight group									
< 65 kg	52	0 (0.0%)	4	0 (0.0%)	0.094 (0.002, 4.264)	0.086 (0.002, 4.853)	NE (NE, NE)	NE	0.6530
>= 65 kg	89	2 (2.2%)	19	0 (0.0%)	1.111 (0.055, 22.261)	1.114 (0.051, 24.143)	2.2% (-0.8%, 5.3%)	1.0000	
missing	3	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
NIS at baseline group									
< 50	87	1 (1.1%)	17	0 (0.0%)	0.614 (0.026, 14.467)	0.607 (0.024, 15.522)	1.1% (-1.1%, 3.4%)	1.0000	0.7740
>=50	57	1 (1.8%)	7	0 (0.0%)	0.414 (0.018, 9.316)	0.398 (0.015, 10.690)	1.8% (-1.7%, 5.2%)	1.0000	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	1 (1.0%)	15	0 (0.0%)	0.475 (0.020, 11.167)	0.467 (0.018, 11.993)	1.0% (-1.0%, 3.0%)	1.0000	0.9947
no	44	1 (2.3%)	9	0 (0.0%)	0.667 (0.029, 15.195)	0.655 (0.025, 17.354)	2.3% (-2.1%, 6.7%)	1.0000	
V30M Mutation group									
yes	85	0 (0.0%)	16	0 (0.0%)	0.198 (0.004, 9.623)	0.193 (0.004, 10.075)	NE (NE, NE)	NE	0.9232
no	59	2 (3.4%)	8	0 (0.0%)	0.750 (0.039, 14.393)	0.739 (0.033, 16.749)	3.4% (-1.2%, 8.0%)	1.0000	
Disease Stage group									
Stage 1	115	1 (0.9%)	18	0 (0.0%)	0.491 (0.021, 11.624)	0.485 (0.019, 12.353)	0.9% (-0.8%, 2.6%)	1.0000	0.9375
Stage 2	29	1 (3.4%)	6	0 (0.0%)	0.700 (0.032, 15.431)	0.684 (0.025, 18.776)	3.4% (-3.2%, 10.1%)	1.0000	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05

NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.11.06 Binary Safety OAESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:19:20

TABLE 11.6.21: Binary Outcome Analysis: Other Adverse Event of Special Interest: Any severe event - Safety Population

Table page 3 of 3.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL									
yes	100	1 (1.0%)	15	0 (0.0%)	0.475 (0.020, 11.167)	0.467 (0.018, 11.993)	1.0% (-1.0%, 3.0%)	1.0000	0.9947
no	44	1 (2.3%)	9	0 (0.0%)	0.667 (0.029, 15.195)	0.655 (0.025, 17.354)	2.3% (-2.1%, 6.7%)	1.0000	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis									
yes	39	2 (5.1%)	7	0 (0.0%)	1.000 (0.053, 18.915)	1.000 (0.043, 23.010)	5.1% (-1.8%, 12.1%)	1.0000	0.8371
no	105	0 (0.0%)	17	0 (0.0%)	0.170 (0.003, 8.289)	0.166 (0.003, 8.636)	NE (NE, NE)	NE	
Cardiomyopathy									
yes	49	2 (4.1%)	9	0 (0.0%)	1.000 (0.052, 19.288)	1.000 (0.044, 22.539)	4.1% (-1.5%, 9.6%)	1.0000	0.7843
no	95	0 (0.0%)	15	0 (0.0%)	0.167 (0.003, 8.103)	0.162 (0.003, 8.484)	NE (NE, NE)	NE	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05
 NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.11.06 Binary Safety OAESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:19:20

TABLE 11.6.22: Binary Outcome Analysis: Other Adverse Event of Special Interest: Severe renal impairment - Safety Population
No events of this type occurred during the analyzed study period.

TABLE 11.6.23: Binary Outcome Analysis: Other Adverse Event of Special Interest: Severe coagulation abnormalities - Safety Population
No events of this type occurred during the analyzed study period.

TABLE 11.6.24: Binary Outcome Analysis: Other Adverse Event of Special Interest: Severe abnormal liver function - Safety Population

Table page 1 of 3.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Overall									
Safety Population	144	1 (0.7%)	24	0 (0.0%)	0.517 (0.022, 12.343)	0.512 (0.020, 12.937)	0.7% (-0.7%, 2.1%)	1.0000	--
Age group									
< 65 years	100	1 (1.0%)	16	0 (0.0%)	0.505 (0.021, 11.891)	0.497 (0.019, 12.737)	1.0% (-1.0%, 3.0%)	1.0000	0.7204
>= 65 years	44	0 (0.0%)	8	0 (0.0%)	0.200 (0.004, 9.437)	0.191 (0.004, 10.304)	NE (NE, NE)	NE	
Sex group									
Male	100	0 (0.0%)	16	0 (0.0%)	0.168 (0.003, 8.201)	0.164 (0.003, 8.564)	NE (NE, NE)	NE	0.9864
Female	44	1 (2.3%)	8	0 (0.0%)	0.600 (0.027, 13.582)	0.586 (0.022, 15.640)	2.3% (-2.1%, 6.7%)	1.0000	
Race group									
white	112	0 (0.0%)	19	0 (0.0%)	0.177 (0.004, 8.665)	0.173 (0.003, 8.996)	NE (NE, NE)	NE	0.9569
other	30	1 (3.3%)	4	0 (0.0%)	0.484 (0.023, 10.300)	0.458 (0.016, 13.054)	3.3% (-3.1%, 9.8%)	1.0000	
missing	2	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
Region group									
North-America	21	0 (0.0%)	5	0 (0.0%)	0.273 (0.006, 12.370)	0.256 (0.005, 14.396)	NE (NE, NE)	NE	0.9700
Europe	54	0 (0.0%)	10	0 (0.0%)	0.200 (0.004, 9.551)	0.193 (0.004, 10.261)	NE (NE, NE)	NE	
Rest of World	69	1 (1.4%)	9	0 (0.0%)	0.429 (0.019, 9.816)	0.416 (0.016, 10.966)	1.4% (-1.4%, 4.3%)	1.0000	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05

NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.11.06 Binary Safety OAESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:19:25

TABLE 11.6.24: Binary Outcome Analysis: Other Adverse Event of Special Interest: Severe abnormal liver function - Safety Population

Table page 2 of 3.

EPLONTERSEN			INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Weight group									
< 65 kg	52	0 (0.0%)	4	0 (0.0%)	0.094 (0.002, 4.264)	0.086 (0.002, 4.853)	NE (NE, NE)	NE	0.7210
>= 65 kg	89	1 (1.1%)	19	0 (0.0%)	0.667 (0.028, 15.772)	0.661 (0.026, 16.844)	1.1% (-1.1%, 3.3%)	1.0000	
missing	3	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
NIS at baseline group									
< 50	87	0 (0.0%)	17	0 (0.0%)	0.205 (0.004, 9.975)	0.200 (0.004, 10.422)	NE (NE, NE)	NE	0.8708
>=50	57	1 (1.8%)	7	0 (0.0%)	0.414 (0.018, 9.316)	0.398 (0.015, 10.690)	1.8% (-1.7%, 5.2%)	1.0000	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	1 (1.0%)	15	0 (0.0%)	0.475 (0.020, 11.167)	0.467 (0.018, 11.993)	1.0% (-1.0%, 3.0%)	1.0000	0.7814
no	44	0 (0.0%)	9	0 (0.0%)	0.222 (0.005, 10.543)	0.213 (0.004, 11.448)	NE (NE, NE)	NE	
V30M Mutation group									
yes	85	0 (0.0%)	16	0 (0.0%)	0.198 (0.004, 9.623)	0.193 (0.004, 10.075)	NE (NE, NE)	NE	0.9322
no	59	1 (1.7%)	8	0 (0.0%)	0.450 (0.020, 10.221)	0.436 (0.016, 11.590)	1.7% (-1.6%, 5.0%)	1.0000	
Disease Stage group									
Stage 1	115	0 (0.0%)	18	0 (0.0%)	0.164 (0.003, 8.010)	0.160 (0.003, 8.323)	NE (NE, NE)	NE	0.9969
Stage 2	29	1 (3.4%)	6	0 (0.0%)	0.700 (0.032, 15.431)	0.684 (0.025, 18.776)	3.4% (-3.2%, 10.1%)	1.0000	

Notes:
All analyses use unstratified methods.Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively.In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
[*] p-value <0.05
NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.11.06 Binary Safety OAESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:19:25

TABLE 11.6.24: Binary Outcome Analysis: Other Adverse Event of Special Interest: Severe abnormal liver function - Safety Population

Table page 3 of 3.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL									
yes	100	1 (1.0%)	15	0 (0.0%)	0.475 (0.020, 11.167)	0.467 (0.018, 11.993)	1.0% (-1.0%, 3.0%)	1.0000	0.7814
no	44	0 (0.0%)	9	0 (0.0%)	0.222 (0.005, 10.543)	0.213 (0.004, 11.448)	NE (NE, NE)	NE	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis									
yes	39	1 (2.6%)	7	0 (0.0%)	0.600 (0.027, 13.443)	0.584 (0.022, 15.763)	2.6% (-2.4%, 7.5%)	1.0000	0.9779
no	105	0 (0.0%)	17	0 (0.0%)	0.170 (0.003, 8.289)	0.166 (0.003, 8.636)	NE (NE, NE)	NE	
Cardiomyopathy									
yes	49	1 (2.0%)	9	0 (0.0%)	0.600 (0.026, 13.694)	0.588 (0.022, 15.543)	2.0% (-1.9%, 6.0%)	1.0000	0.9497
no	95	0 (0.0%)	15	0 (0.0%)	0.167 (0.003, 8.103)	0.162 (0.003, 8.484)	NE (NE, NE)	NE	

Notes:
All analyses use unstratified methods.Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively.In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
[*] p-value <0.05
NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.11.06 Binary Safety OAESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:19:26

TABLE 11.6.25: Binary Outcome Analysis: Other Adverse Event of Special Interest: Severe adverse event at the injection site - Safety Population
No events of this type occurred during the analyzed study period.

TABLE 11.6.26: Binary Outcome Analysis: Other Adverse Event of Special Interest: Severe flu-like symptoms - Safety Population
No events of this type occurred during the analyzed study period.

TABLE 11.6.27: Binary Outcome Analysis: Other Adverse Event of Special Interest: Severe central nervous system [CNS] disorders - Safety Population
No events of this type occurred during the analyzed study period.

TABLE 11.6.28: Binary Outcome Analysis: Other Adverse Event of Special Interest: Severe haemorrhages - Safety Population
No events of this type occurred during the analyzed study period.

TABLE 11.6.29: Binary Outcome Analysis: Other Adverse Event of Special Interest: Severe cardiac disorders - Safety Population

Table page 1 of 3.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Overall									
Safety Population	144	1 (0.7%)	24	0 (0.0%)	0.517 (0.022, 12.343)	0.512 (0.020, 12.937)	0.7% (-0.7%, 2.1%)	1.0000	--
Age group									
< 65 years	100	0 (0.0%)	16	0 (0.0%)	0.168 (0.003, 8.201)	0.164 (0.003, 8.564)	NE (NE, NE)	NE	0.9864
>= 65 years	44	1 (2.3%)	8	0 (0.0%)	0.600 (0.027, 13.582)	0.586 (0.022, 15.640)	2.3% (-2.1%, 6.7%)	1.0000	
Sex group									
Male	100	1 (1.0%)	16	0 (0.0%)	0.505 (0.021, 11.891)	0.497 (0.019, 12.737)	1.0% (-1.0%, 3.0%)	1.0000	0.7204
Female	44	0 (0.0%)	8	0 (0.0%)	0.200 (0.004, 9.437)	0.191 (0.004, 10.304)	NE (NE, NE)	NE	
Race group									
white	112	1 (0.9%)	19	0 (0.0%)	0.531 (0.022, 12.579)	0.525 (0.021, 13.351)	0.9% (-0.8%, 2.6%)	1.0000	0.8088
other	30	0 (0.0%)	4	0 (0.0%)	0.161 (0.004, 7.242)	0.148 (0.003, 8.409)	NE (NE, NE)	NE	
missing	2	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
Region group									
North-America	21	0 (0.0%)	5	0 (0.0%)	0.273 (0.006, 12.370)	0.256 (0.005, 14.396)	NE (NE, NE)	NE	0.9700
Europe	54	0 (0.0%)	10	0 (0.0%)	0.200 (0.004, 9.551)	0.193 (0.004, 10.261)	NE (NE, NE)	NE	
Rest of World	69	1 (1.4%)	9	0 (0.0%)	0.429 (0.019, 9.816)	0.416 (0.016, 10.966)	1.4% (-1.4%, 4.3%)	1.0000	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05
 NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.11.06 Binary Safety OAESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:19:32

TABLE 11.6.29: Binary Outcome Analysis: Other Adverse Event of Special Interest: Severe cardiac disorders - Safety Population

Table page 2 of 3.

	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN				P-val [2] for
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	trt*subgroup interaction
Weight group									
< 65 kg	52	0 (0.0%)	4	0 (0.0%)	0.094 (0.002, 4.264)	0.086 (0.002, 4.853)	NE (NE, NE)	NE	0.7210
>= 65 kg	89	1 (1.1%)	19	0 (0.0%)	0.667 (0.028, 15.772)	0.661 (0.026, 16.844)	1.1% (-1.1%, 3.3%)	1.0000	
missing	3	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
NIS at baseline group									
< 50	87	1 (1.1%)	17	0 (0.0%)	0.614 (0.026, 14.467)	0.607 (0.024, 15.522)	1.1% (-1.1%, 3.4%)	1.0000	0.6166
>=50	57	0 (0.0%)	7	0 (0.0%)	0.138 (0.003, 6.479)	0.130 (0.002, 7.073)	NE (NE, NE)	NE	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	0 (0.0%)	15	0 (0.0%)	0.158 (0.003, 7.704)	0.154 (0.003, 8.060)	NE (NE, NE)	NE	0.9185
no	44	1 (2.3%)	9	0 (0.0%)	0.667 (0.029, 15.195)	0.655 (0.025, 17.354)	2.3% (-2.1%, 6.7%)	1.0000	
V30M Mutation group									
yes	85	0 (0.0%)	16	0 (0.0%)	0.198 (0.004, 9.623)	0.193 (0.004, 10.075)	NE (NE, NE)	NE	0.9322
no	59	1 (1.7%)	8	0 (0.0%)	0.450 (0.020, 10.221)	0.436 (0.016, 11.590)	1.7% (-1.6%, 5.0%)	1.0000	
Disease Stage group									
Stage 1	115	1 (0.9%)	18	0 (0.0%)	0.491 (0.021, 11.624)	0.485 (0.019, 12.353)	0.9% (-0.8%, 2.6%)	1.0000	0.6646
Stage 2	29	0 (0.0%)	6	0 (0.0%)	0.233 (0.005, 10.776)	0.220 (0.004, 12.162)	NE (NE, NE)	NE	

Notes:
All analyses use unstratified methods.Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively.In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
[*] p-value <0.05
NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.11.06 Binary Safety OAESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:19:32

TABLE 11.6.29: Binary Outcome Analysis: Other Adverse Event of Special Interest: Severe cardiac disorders - Safety Population

Table page 3 of 3.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL									
yes	100	0 (0.0%)	15	0 (0.0%)	0.158 (0.003, 7.704)	0.154 (0.003, 8.060)	NE (NE, NE)	NE	0.9185
no	44	1 (2.3%)	9	0 (0.0%)	0.667 (0.029, 15.195)	0.655 (0.025, 17.354)	2.3% (-2.1%, 6.7%)	1.0000	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis									
yes	39	1 (2.6%)	7	0 (0.0%)	0.600 (0.027, 13.443)	0.584 (0.022, 15.763)	2.6% (-2.4%, 7.5%)	1.0000	0.9779
no	105	0 (0.0%)	17	0 (0.0%)	0.170 (0.003, 8.289)	0.166 (0.003, 8.636)	NE (NE, NE)	NE	
Cardiomyopathy									
yes	49	1 (2.0%)	9	0 (0.0%)	0.600 (0.026, 13.694)	0.588 (0.022, 15.543)	2.0% (-1.9%, 6.0%)	1.0000	0.9497
no	95	0 (0.0%)	15	0 (0.0%)	0.167 (0.003, 8.103)	0.162 (0.003, 8.484)	NE (NE, NE)	NE	

Notes:
 All analyses use unstratified methods.Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively.In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05
 NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.11.06 Binary Safety OAESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:19:33

TABLE 11.6.30: Binary Outcome Analysis: Other Adverse Event of Special Interest: Severe reduced thyroxine - Safety Population
No events of this type occurred during the analyzed study period.

TABLE 11.6.31: Binary Outcome Analysis: Other Adverse Event of Special Interest: Any non-severe event - Safety Population

Table page 1 of 3.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Overall									
Safety Population	144	47 (32.6%)	24	15 (62.5%)	0.522 (0.354, 0.770)	0.291 (0.119, 0.713)	-29.9% (-50.7%, -9.0%)	0.0106*	--
Age group									
< 65 years	100	33 (33.0%)	16	10 (62.5%)	0.528 (0.330, 0.846)	0.296 (0.099, 0.883)	-29.5% (-54.9%, -4.1%)	0.0288*	0.9756
>= 65 years	44	14 (31.8%)	8	5 (62.5%)	0.509 (0.256, 1.014)	0.280 (0.059, 1.340)	-30.7% (-66.9%, 5.6%)	0.1241	
Sex group									
Male	100	31 (31.0%)	16	8 (50.0%)	0.620 (0.350, 1.097)	0.449 (0.154, 1.307)	-19.0% (-45.1%, 7.1%)	0.1593	0.0882
Female	44	16 (36.4%)	8	7 (87.5%)	0.416 (0.260, 0.665)	0.082 (0.009, 0.725)	-51.1% (-78.1%, -24.2%)	0.0158*	
Race group									
white	112	34 (30.4%)	19	13 (68.4%)	0.444 (0.293, 0.672)	0.201 (0.071, 0.574)	-38.1% (-60.6%, -15.5%)	0.0033*	0.1341
other	30	11 (36.7%)	4	2 (50.0%)	0.733 (0.247, 2.175)	0.579 (0.071, 4.709)	-13.3% (-65.3%, 38.6%)	0.6272	
missing	2	2 (100.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
Region group									
North-America	21	6 (28.6%)	5	4 (80.0%)	0.357 (0.160, 0.799)	0.100 (0.009, 1.088)	-51.4% (-91.5%, -11.4%)	0.0549	0.4896
Europe	54	17 (31.5%)	10	5 (50.0%)	0.630 (0.302, 1.312)	0.459 (0.117, 1.801)	-18.5% (-51.9%, 14.9%)	0.2924	
Rest of World	69	24 (34.8%)	9	6 (66.7%)	0.522 (0.297, 0.917)	0.267 (0.061, 1.162)	-31.9% (-64.7%, 0.9%)	0.0797	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05

NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.11.06 Binary Safety OAESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:19:37

TABLE 11.6.31: Binary Outcome Analysis: Other Adverse Event of Special Interest: Any non-severe event - Safety Population

Table page 2 of 3.

	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN				P-val [2] for
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	trt*subgroup interaction
Weight group									
< 65 kg	52	15 (28.8%)	4	3 (75.0%)	0.385 (0.189, 0.781)	0.135 (0.013, 1.405)	-46.2% (-90.3%, -2.0%)	0.0928	0.4639
>= 65 kg	89	31 (34.8%)	19	12 (63.2%)	0.551 (0.353, 0.861)	0.312 (0.111, 0.873)	-28.3% (-52.2%, -4.5%)	0.0369*	
missing	3	1 (33.3%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
NIS at baseline group									
< 50	87	32 (36.8%)	17	13 (76.5%)	0.481 (0.328, 0.704)	0.179 (0.054, 0.596)	-39.7% (-62.3%, -17.1%)	0.0032*	0.0595
>=50	57	15 (26.3%)	7	2 (28.6%)	0.921 (0.264, 3.212)	0.893 (0.156, 5.100)	-2.3% (-37.6%, 33.1%)	1.0000	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	32 (32.0%)	15	10 (66.7%)	0.480 (0.304, 0.759)	0.235 (0.074, 0.745)	-34.7% (-60.2%, -9.1%)	0.0186*	0.5592
no	44	15 (34.1%)	9	5 (55.6%)	0.614 (0.300, 1.254)	0.414 (0.097, 1.773)	-21.5% (-56.8%, 13.9%)	0.2725	
V30M Mutation group									
yes	85	32 (37.6%)	16	10 (62.5%)	0.602 (0.377, 0.962)	0.362 (0.120, 1.092)	-24.9% (-50.7%, 1.0%)	0.0959	0.7492
no	59	15 (25.4%)	8	5 (62.5%)	0.407 (0.204, 0.813)	0.205 (0.044, 0.961)	-37.1% (-72.4%, -1.7%)	0.0455*	
Disease Stage group									
Stage 1	115	39 (33.9%)	18	13 (72.2%)	0.470 (0.320, 0.689)	0.197 (0.066, 0.594)	-38.3% (-60.7%, -15.9%)	0.0034*	0.1348
Stage 2	29	8 (27.6%)	6	2 (33.3%)	0.828 (0.231, 2.965)	0.762 (0.116, 5.006)	-5.7% (-46.8%, 35.3%)	1.0000	

Notes:
All analyses use unstratified methods.Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively.In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
[*] p-value <0.05
NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.11.06 Binary Safety OAESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:19:37

TABLE 11.6.31: Binary Outcome Analysis: Other Adverse Event of Special Interest: Any non-severe event - Safety Population

Table page 3 of 3.

EPLONTERSEN			INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL									
yes	100	32 (32.0%)	15	10 (66.7%)	0.480 (0.304, 0.759)	0.235 (0.074, 0.745)	-34.7% (-60.2%, -9.1%)	0.0186*	0.5592
no	44	15 (34.1%)	9	5 (55.6%)	0.614 (0.300, 1.254)	0.414 (0.097, 1.773)	-21.5% (-56.8%, 13.9%)	0.2725	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis									
yes	39	10 (25.6%)	7	4 (57.1%)	0.449 (0.195, 1.034)	0.259 (0.049, 1.361)	-31.5% (-70.6%, 7.6%)	0.1761	0.9207
no	105	37 (35.2%)	17	11 (64.7%)	0.545 (0.352, 0.843)	0.297 (0.102, 0.867)	-29.5% (-54.0%, -5.0%)	0.0310*	
Cardiomyopathy									
yes	49	12 (24.5%)	9	5 (55.6%)	0.441 (0.205, 0.946)	0.259 (0.060, 1.125)	-31.1% (-65.7%, 3.6%)	0.1057	0.8388
no	95	35 (36.8%)	15	10 (66.7%)	0.553 (0.354, 0.862)	0.292 (0.092, 0.923)	-29.8% (-55.6%, -4.1%)	0.0458*	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05
 NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.11.06 Binary Safety OAESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:19:37

TABLE 11.6.32: Binary Outcome Analysis: Other Adverse Event of Special Interest: Non-severe renal impairment - Safety Population
No events of this type occurred during the analyzed study period.

TABLE 11.6.33: Binary Outcome Analysis: Other Adverse Event of Special Interest: Non-severe coagulation abnormalities - Safety Population

Table page 1 of 3.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Overall									
Safety Population	144	11 (7.6%)	24	4 (16.7%)	0.458 (0.159, 1.322)	0.414 (0.120, 1.425)	-9.0% (-24.6%, 6.5%)	0.2352	--
Age group									
< 65 years	100	5 (5.0%)	16	4 (25.0%)	0.200 (0.060, 0.667)	0.158 (0.037, 0.670)	-20.0% (-41.6%, 1.6%)	0.0204*	0.0874
>= 65 years	44	6 (13.6%)	8	0 (0.0%)	2.600 (0.160, 42.161)	2.870 (0.147, 55.989)	13.6% (3.5%, 23.8%)	0.5732	
Sex group									
Male	100	5 (5.0%)	16	2 (12.5%)	0.400 (0.085, 1.889)	0.368 (0.065, 2.085)	-7.5% (-24.3%, 9.3%)	0.2476	0.7946
Female	44	6 (13.6%)	8	2 (25.0%)	0.545 (0.133, 2.238)	0.474 (0.077, 2.915)	-11.4% (-43.0%, 20.3%)	0.5926	
Race group									
white	112	9 (8.0%)	19	4 (21.1%)	0.382 (0.131, 1.116)	0.328 (0.090, 1.198)	-13.0% (-32.0%, 6.0%)	0.0962	0.8435
other	30	2 (6.7%)	4	0 (0.0%)	0.806 (0.045, 14.449)	0.789 (0.032, 19.271)	6.7% (-2.3%, 15.6%)	1.0000	
missing	2	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
Region group									
North-America	21	0 (0.0%)	5	1 (20.0%)	0.091 (0.004, 1.960)	0.070 (0.002, 2.005)	-20.0% (-55.1%, 15.1%)	0.1923	0.6010
Europe	54	4 (7.4%)	10	1 (10.0%)	0.741 (0.092, 5.958)	0.720 (0.072, 7.206)	-2.6% (-22.5%, 17.3%)	1.0000	
Rest of World	69	7 (10.1%)	9	2 (22.2%)	0.457 (0.111, 1.869)	0.395 (0.068, 2.286)	-12.1% (-40.2%, 16.0%)	0.2766	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05

NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.11.06 Binary Safety OAESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:19:42

TABLE 11.6.33: Binary Outcome Analysis: Other Adverse Event of Special Interest: Non-severe coagulation abnormalities - Safety Population

Table page 2 of 3.

EPLONTERSEN			INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN				P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	
Weight group									
< 65 kg	52	6 (11.5%)	4	2 (50.0%)	0.231 (0.067, 0.794)	0.130 (0.015, 1.105)	-38.5% (-88.2%, 11.3%)	0.0935	0.3730
>= 65 kg	89	5 (5.6%)	19	2 (10.5%)	0.534 (0.112, 2.548)	0.506 (0.091, 2.827)	-4.9% (-19.5%, 9.7%)	0.6040	
missing	3	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
NIS at baseline group									
< 50	87	5 (5.7%)	17	4 (23.5%)	0.244 (0.073, 0.817)	0.198 (0.047, 0.836)	-17.8% (-38.5%, 3.0%)	0.0375*	0.1742
>=50	57	6 (10.5%)	7	0 (0.0%)	1.793 (0.111, 28.898)	1.893 (0.096, 37.150)	10.5% (2.6%, 18.5%)	1.0000	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	10 (10.0%)	15	3 (20.0%)	0.500 (0.155, 1.612)	0.444 (0.107, 1.846)	-10.0% (-31.1%, 11.1%)	0.3731	0.8985
no	44	1 (2.3%)	9	1 (11.1%)	0.205 (0.014, 2.976)	0.186 (0.011, 3.290)	-8.8% (-29.8%, 12.2%)	0.3135	
V30M Mutation group									
yes	85	7 (8.2%)	16	3 (18.8%)	0.439 (0.127, 1.522)	0.389 (0.089, 1.699)	-10.5% (-30.5%, 9.5%)	0.1937	0.7602
no	59	4 (6.8%)	8	1 (12.5%)	0.542 (0.069, 4.269)	0.509 (0.050, 5.223)	-5.7% (-29.5%, 18.1%)	0.4816	
Disease Stage group									
Stage 1	115	9 (7.8%)	18	4 (22.2%)	0.352 (0.121, 1.025)	0.297 (0.081, 1.094)	-14.4% (-34.2%, 5.4%)	0.0770	0.3475
Stage 2	29	2 (6.9%)	6	0 (0.0%)	1.167 (0.063, 21.692)	1.182 (0.050, 27.700)	6.9% (-2.3%, 16.1%)	1.0000	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05

NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.11.06 Binary Safety OAESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:19:42

TABLE 11.6.33: Binary Outcome Analysis: Other Adverse Event of Special Interest: Non-severe coagulation abnormalities - Safety Population

Table page 3 of 3.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL									
yes	100	10 (10.0%)	15	3 (20.0%)	0.500 (0.155, 1.612)	0.444 (0.107, 1.846)	-10.0% (-31.1%, 11.1%)	0.3731	0.8985
no	44	1 (2.3%)	9	1 (11.1%)	0.205 (0.014, 2.976)	0.186 (0.011, 3.290)	-8.8% (-29.8%, 12.2%)	0.3135	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis									
yes	39	3 (7.7%)	7	1 (14.3%)	0.538 (0.065, 4.465)	0.500 (0.044, 5.637)	-6.6% (-33.8%, 20.6%)	0.4960	0.8412
no	105	8 (7.6%)	17	3 (17.6%)	0.432 (0.127, 1.468)	0.385 (0.091, 1.625)	-10.0% (-28.8%, 8.8%)	0.1817	
Cardiomyopathy									
yes	49	4 (8.2%)	9	1 (11.1%)	0.735 (0.092, 5.839)	0.711 (0.070, 7.213)	-2.9% (-24.9%, 19.0%)	1.0000	0.5462
no	95	7 (7.4%)	15	3 (20.0%)	0.368 (0.107, 1.271)	0.318 (0.072, 1.399)	-12.6% (-33.5%, 8.3%)	0.1366	

Notes:
All analyses use unstratified methods.Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively.In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
[*] p-value <0.05
NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.11.06 Binary Safety OAESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:19:42

TABLE 11.6.34: Binary Outcome Analysis: Other Adverse Event of Special Interest: Non-severe abnormal liver function - Safety Population

Table page 1 of 3.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Overall									
Safety Population	144	7 (4.9%)	24	2 (8.3%)	0.583 (0.129, 2.643)	0.562 (0.110, 2.882)	-3.5% (-15.1%, 8.1%)	0.6178	--
Age group									
< 65 years	100	6 (6.0%)	16	2 (12.5%)	0.480 (0.106, 2.175)	0.447 (0.082, 2.436)	-6.5% (-23.4%, 10.4%)	0.3039	0.7157
>= 65 years	44	1 (2.3%)	8	0 (0.0%)	0.600 (0.027, 13.582)	0.586 (0.022, 15.640)	2.3% (-2.1%, 6.7%)	1.0000	
Sex group									
Male	100	7 (7.0%)	16	2 (12.5%)	0.560 (0.127, 2.461)	0.527 (0.099, 2.796)	-5.5% (-22.5%, 11.5%)	0.6094	0.9075
Female	44	0 (0.0%)	8	0 (0.0%)	0.200 (0.004, 9.437)	0.191 (0.004, 10.304)	NE (NE, NE)	NE	
Race group									
white	112	5 (4.5%)	19	1 (5.3%)	0.848 (0.105, 6.866)	0.841 (0.093, 7.624)	-0.8% (-11.5%, 9.9%)	1.0000	0.6492
other	30	2 (6.7%)	4	1 (25.0%)	0.267 (0.031, 2.317)	0.214 (0.015, 3.124)	-18.3% (-61.7%, 25.0%)	0.3215	
missing	2	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
Region group									
North-America	21	1 (4.8%)	5	0 (0.0%)	0.818 (0.038, 17.637)	0.805 (0.029, 22.625)	4.8% (-4.3%, 13.9%)	1.0000	0.9596
Europe	54	2 (3.7%)	10	1 (10.0%)	0.370 (0.037, 3.708)	0.346 (0.028, 4.228)	-6.3% (-25.6%, 13.0%)	0.4047	
Rest of World	69	4 (5.8%)	9	1 (11.1%)	0.522 (0.065, 4.169)	0.492 (0.049, 4.965)	-5.3% (-26.6%, 15.9%)	0.4676	

Notes:
All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
[*] p-value <0.05

NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.11.06 Binary Safety OAESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:19:46

TABLE 11.6.34: Binary Outcome Analysis: Other Adverse Event of Special Interest: Non-severe abnormal liver function - Safety Population

Table page 2 of 3.

EPLONTERSEN			INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Weight group									
< 65 kg	52	3 (5.8%)	4	0 (0.0%)	0.660 (0.039, 11.054)	0.636 (0.028, 14.359)	5.8% (-0.6%, 12.1%)	1.0000	0.9645
>= 65 kg	89	4 (4.5%)	19	2 (10.5%)	0.427 (0.084, 2.165)	0.400 (0.068, 2.361)	-6.0% (-20.5%, 8.4%)	0.2842	
missing	3	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
NIS at baseline group									
< 50	87	4 (4.6%)	17	1 (5.9%)	0.782 (0.093, 6.569)	0.771 (0.081, 7.358)	-1.3% (-13.3%, 10.7%)	1.0000	0.5691
>=50	57	3 (5.3%)	7	1 (14.3%)	0.368 (0.044, 3.078)	0.333 (0.030, 3.731)	-9.0% (-35.6%, 17.5%)	0.3783	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	5 (5.0%)	15	1 (6.7%)	0.750 (0.094, 5.987)	0.737 (0.080, 6.779)	-1.7% (-15.0%, 11.7%)	0.5763	0.6938
no	44	2 (4.5%)	9	1 (11.1%)	0.409 (0.041, 4.043)	0.381 (0.031, 4.719)	-6.6% (-28.0%, 14.9%)	0.4346	
V30M Mutation group									
yes	85	6 (7.1%)	16	1 (6.3%)	1.129 (0.146, 8.760)	1.139 (0.128, 10.157)	0.8% (-12.2%, 13.9%)	1.0000	0.3578
no	59	1 (1.7%)	8	1 (12.5%)	0.136 (0.009, 1.961)	0.121 (0.007, 2.151)	-10.8% (-34.0%, 12.3%)	0.2261	
Disease Stage group									
Stage 1	115	6 (5.2%)	18	1 (5.6%)	0.939 (0.120, 7.353)	0.936 (0.106, 8.260)	-0.3% (-11.7%, 11.0%)	1.0000	0.3732
Stage 2	29	1 (3.4%)	6	1 (16.7%)	0.207 (0.015, 2.867)	0.179 (0.010, 3.346)	-13.2% (-43.8%, 17.3%)	0.3176	

Notes:

All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.

[*] p-value <0.05

NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.11.06 Binary Safety OAESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:19:46

TABLE 11.6.34: Binary Outcome Analysis: Other Adverse Event of Special Interest: Non-severe abnormal liver function - Safety Population

Table page 3 of 3.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL									
yes	100	5 (5.0%)	15	1 (6.7%)	0.750 (0.094, 5.987)	0.737 (0.080, 6.779)	-1.7% (-15.0%, 11.7%)	0.5763	0.6938
no	44	2 (4.5%)	9	1 (11.1%)	0.409 (0.041, 4.043)	0.381 (0.031, 4.719)	-6.6% (-28.0%, 14.9%)	0.4346	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis									
yes	39	0 (0.0%)	7	1 (14.3%)	0.067 (0.003, 1.494)	0.055 (0.002, 1.497)	-14.3% (-40.2%, 11.6%)	0.1522	0.1819
no	105	7 (6.7%)	17	1 (5.9%)	1.133 (0.149, 8.644)	1.143 (0.132, 9.919)	0.8% (-11.4%, 12.9%)	1.0000	
Cardiomyopathy									
yes	49	0 (0.0%)	9	2 (22.2%)	0.040 (0.002, 0.772)	0.030 (0.001, 0.695)	-22.2% (-49.4%, 4.9%)	0.0218*	0.0339*
no	95	7 (7.4%)	15	0 (0.0%)	2.500 (0.150, 41.665)	2.627 (0.143, 48.377)	7.4% (2.1%, 12.6%)	0.5903	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05
 NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.11.06 Binary Safety OAESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:19:46

TABLE 11.6.35: Binary Outcome Analysis: Other Adverse Event of Special Interest: Non-severe adverse event at the injection site - Safety Population
Table page 1 of 3.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Overall									
Safety Population	144	11 (7.6%)	24	12 (50.0%)	0.153 (0.076, 0.306)	0.083 (0.030, 0.227)	-42.4% (-62.8%, -21.9%)	<0.0001*	--
Age group									
< 65 years	100	9 (9.0%)	16	7 (43.8%)	0.206 (0.089, 0.474)	0.127 (0.038, 0.423)	-34.8% (-59.7%, -9.8%)	0.0014*	0.3298
>= 65 years	44	2 (4.5%)	8	5 (62.5%)	0.073 (0.017, 0.312)	0.029 (0.004, 0.214)	-58.0% (-92.1%, -23.8%)	0.0004*	
Sex group									
Male	100	6 (6.0%)	16	5 (31.3%)	0.192 (0.066, 0.556)	0.140 (0.037, 0.537)	-25.3% (-48.4%, -2.1%)	0.0075*	0.0104*
Female	44	5 (11.4%)	8	7 (87.5%)	0.130 (0.055, 0.309)	0.018 (0.002, 0.181)	-76.1% (-100.0%, -51.4%)	<0.0001*	
Race group									
white	112	10 (8.9%)	19	11 (57.9%)	0.154 (0.076, 0.312)	0.071 (0.023, 0.218)	-49.0% (-71.8%, -26.1%)	<0.0001*	0.3814
other	30	1 (3.3%)	4	1 (25.0%)	0.133 (0.010, 1.739)	0.103 (0.005, 2.111)	-21.7% (-64.6%, 21.3%)	0.2246	
missing	2	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
Region group									
North-America	21	5 (23.8%)	5	4 (80.0%)	0.298 (0.123, 0.719)	0.078 (0.007, 0.870)	-56.2% (-95.7%, -16.7%)	0.0345*	0.2735
Europe	54	3 (5.6%)	10	3 (30.0%)	0.185 (0.043, 0.790)	0.137 (0.023, 0.818)	-24.4% (-53.5%, 4.6%)	0.0439*	
Rest of World	69	3 (4.3%)	9	5 (55.6%)	0.078 (0.022, 0.274)	0.036 (0.006, 0.210)	-51.2% (-84.0%, -18.4%)	0.0003*	

Notes:
All analyses use unstratified methods.Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively.In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
[*] p-value <0.05
NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.11.06 Binary Safety OAESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:19:50

TABLE 11.6.35: Binary Outcome Analysis: Other Adverse Event of Special Interest: Non-severe adverse event at the injection site - Safety Population
Table page 2 of 3.

	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN				P-val [2] for
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	trt*subgroup interaction
Weight group									
< 65 kg	52	2 (3.8%)	4	1 (25.0%)	0.154 (0.017, 1.353)	0.120 (0.008, 1.730)	-21.2% (-63.9%, 21.6%)	0.2027	0.4076
>= 65 kg	89	9 (10.1%)	19	11 (57.9%)	0.175 (0.084, 0.362)	0.082 (0.026, 0.256)	-47.8% (-70.8%, -24.7%)	<0.0001*	
missing	3	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
NIS at baseline group									
< 50	87	9 (10.3%)	17	11 (64.7%)	0.160 (0.079, 0.326)	0.063 (0.019, 0.211)	-54.4% (-78.0%, -30.8%)	<0.0001*	0.0304*
>=50	57	2 (3.5%)	7	1 (14.3%)	0.246 (0.025, 2.374)	0.218 (0.017, 2.778)	-10.8% (-37.1%, 15.6%)	0.2977	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	6 (6.0%)	15	8 (53.3%)	0.113 (0.045, 0.279)	0.056 (0.015, 0.207)	-47.3% (-73.0%, -21.7%)	<0.0001*	0.5791
no	44	5 (11.4%)	9	4 (44.4%)	0.256 (0.085, 0.770)	0.160 (0.032, 0.803)	-33.1% (-66.9%, 0.7%)	0.0350*	
V30M Mutation group									
yes	85	8 (9.4%)	16	8 (50.0%)	0.188 (0.083, 0.428)	0.104 (0.031, 0.352)	-40.6% (-65.9%, -15.3%)	0.0004*	0.9140
no	59	3 (5.1%)	8	4 (50.0%)	0.102 (0.028, 0.374)	0.054 (0.009, 0.327)	-44.9% (-80.0%, -9.8%)	0.0027*	
Disease Stage group									
Stage 1	115	10 (8.7%)	18	11 (61.1%)	0.142 (0.071, 0.286)	0.061 (0.019, 0.191)	-52.4% (-75.5%, -29.3%)	<0.0001*	0.0678
Stage 2	29	1 (3.4%)	6	1 (16.7%)	0.207 (0.015, 2.867)	0.179 (0.010, 3.346)	-13.2% (-43.8%, 17.3%)	0.3176	

Notes:
All analyses use unstratified methods.Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively.In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
[*] p-value <0.05
NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.11.06 Binary Safety OAESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:19:50

TABLE 11.6.35: Binary Outcome Analysis: Other Adverse Event of Special Interest: Non-severe adverse event at the injection site - Safety Population
Table page 3 of 3.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL									
yes	100	6 (6.0%)	15	8 (53.3%)	0.113 (0.045, 0.279)	0.056 (0.015, 0.207)	-47.3% (-73.0%, -21.7%)	<0.0001*	0.5791
no	44	5 (11.4%)	9	4 (44.4%)	0.256 (0.085, 0.770)	0.160 (0.032, 0.803)	-33.1% (-66.9%, 0.7%)	0.0350*	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis									
yes	39	1 (2.6%)	7	3 (42.9%)	0.060 (0.007, 0.496)	0.035 (0.003, 0.422)	-40.3% (-77.3%, -3.3%)	0.0086*	0.7788
no	105	10 (9.5%)	17	9 (52.9%)	0.180 (0.086, 0.377)	0.094 (0.030, 0.297)	-43.4% (-67.8%, -19.0%)	<0.0001*	
Cardiomyopathy									
yes	49	1 (2.0%)	9	4 (44.4%)	0.046 (0.006, 0.365)	0.026 (0.002, 0.281)	-42.4% (-75.1%, -9.7%)	0.0014*	0.8386
no	95	10 (10.5%)	15	8 (53.3%)	0.197 (0.093, 0.419)	0.103 (0.031, 0.344)	-42.8% (-68.8%, -16.8%)	0.0004*	

Notes:
All analyses use unstratified methods.Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively.In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
[*] p-value <0.05
NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.11.06 Binary Safety OAESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:19:50

TABLE 11.6.36: Binary Outcome Analysis: Other Adverse Event of Special Interest: Non-severe flu-like symptoms - Safety Population

Table page 1 of 3.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Overall									
Safety Population	144	1 (0.7%)	24	4 (16.7%)	0.042 (0.005, 0.357)	0.035 (0.004, 0.329)	-16.0% (-30.9%, -1.0%)	0.0015*	--
Age group									
< 65 years	100	1 (1.0%)	16	2 (12.5%)	0.080 (0.008, 0.832)	0.071 (0.006, 0.832)	-11.5% (-27.8%, 4.8%)	0.0496*	0.3542
>= 65 years	44	0 (0.0%)	8	2 (25.0%)	0.040 (0.002, 0.765)	0.029 (0.001, 0.679)	-25.0% (-55.0%, 5.0%)	0.0211*	
Sex group									
Male	100	1 (1.0%)	16	2 (12.5%)	0.080 (0.008, 0.832)	0.071 (0.006, 0.832)	-11.5% (-27.8%, 4.8%)	0.0496*	0.3542
Female	44	0 (0.0%)	8	2 (25.0%)	0.040 (0.002, 0.765)	0.029 (0.001, 0.679)	-25.0% (-55.0%, 5.0%)	0.0211*	
Race group									
white	112	1 (0.9%)	19	3 (15.8%)	0.057 (0.006, 0.516)	0.048 (0.005, 0.490)	-14.9% (-31.4%, 1.6%)	0.0096*	0.7928
other	30	0 (0.0%)	4	1 (25.0%)	0.054 (0.003, 1.144)	0.038 (0.001, 1.131)	-25.0% (-67.4%, 17.4%)	0.1176	
missing	2	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
Region group									
North-America	21	0 (0.0%)	5	1 (20.0%)	0.091 (0.004, 1.960)	0.070 (0.002, 2.005)	-20.0% (-55.1%, 15.1%)	0.1923	0.9132
Europe	54	1 (1.9%)	10	2 (20.0%)	0.093 (0.009, 0.927)	0.075 (0.006, 0.931)	-18.1% (-43.2%, 6.9%)	0.0612	
Rest of World	69	0 (0.0%)	9	1 (11.1%)	0.048 (0.002, 1.091)	0.041 (0.002, 1.082)	-11.1% (-31.6%, 9.4%)	0.1154	

Notes:
All analyses use unstratified methods.Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively.In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
[*] p-value <0.05

NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.11.06 Binary Safety OAESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:19:54

TABLE 11.6.36: Binary Outcome Analysis: Other Adverse Event of Special Interest: Non-severe flu-like symptoms - Safety Population

Table page 2 of 3.

EPLONTERSEN			INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Weight group									
< 65 kg	52	0 (0.0%)	4	1 (25.0%)	0.031 (0.001, 0.675)	0.022 (0.001, 0.652)	-25.0% (-67.4%, 17.4%)	0.0714	0.7799
>= 65 kg	89	1 (1.1%)	19	3 (15.8%)	0.071 (0.008, 0.648)	0.061 (0.006, 0.620)	-14.7% (-31.2%, 1.9%)	0.0168*	
missing	3	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
NIS at baseline group									
< 50	87	1 (1.1%)	17	4 (23.5%)	0.049 (0.006, 0.411)	0.038 (0.004, 0.365)	-22.4% (-42.7%, -2.1%)	0.0023*	0.2653
>=50	57	0 (0.0%)	7	0 (0.0%)	0.138 (0.003, 6.479)	0.130 (0.002, 7.073)	NE (NE, NE)	NE	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	1 (1.0%)	15	2 (13.3%)	0.075 (0.007, 0.777)	0.066 (0.006, 0.776)	-12.3% (-29.6%, 5.0%)	0.0444*	0.4672
no	44	0 (0.0%)	9	2 (22.2%)	0.044 (0.002, 0.856)	0.034 (0.001, 0.774)	-22.2% (-49.4%, 4.9%)	0.0261*	
V30M Mutation group									
yes	85	0 (0.0%)	16	2 (12.5%)	0.040 (0.002, 0.787)	0.034 (0.002, 0.743)	-12.5% (-28.7%, 3.7%)	0.0238*	0.5805
no	59	1 (1.7%)	8	2 (25.0%)	0.068 (0.007, 0.666)	0.052 (0.004, 0.658)	-23.3% (-53.5%, 6.9%)	0.0357*	
Disease Stage group									
Stage 1	115	1 (0.9%)	18	4 (22.2%)	0.039 (0.005, 0.331)	0.031 (0.003, 0.294)	-21.4% (-40.6%, -2.1%)	0.0011*	0.3283
Stage 2	29	0 (0.0%)	6	0 (0.0%)	0.233 (0.005, 10.776)	0.220 (0.004, 12.162)	NE (NE, NE)	NE	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05

NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.11.06 Binary Safety OAESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:19:54

TABLE 11.6.36: Binary Outcome Analysis: Other Adverse Event of Special Interest: Non-severe flu-like symptoms - Safety Population

Table page 3 of 3.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL									
yes	100	1 (1.0%)	15	2 (13.3%)	0.075 (0.007, 0.777)	0.066 (0.006, 0.776)	-12.3% (-29.6%, 5.0%)	0.0444*	0.4672
no	44	0 (0.0%)	9	2 (22.2%)	0.044 (0.002, 0.856)	0.034 (0.001, 0.774)	-22.2% (-49.4%, 4.9%)	0.0261*	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis									
yes	39	0 (0.0%)	7	1 (14.3%)	0.067 (0.003, 1.494)	0.055 (0.002, 1.497)	-14.3% (-40.2%, 11.6%)	0.1522	0.9589
no	105	1 (1.0%)	17	3 (17.6%)	0.054 (0.006, 0.489)	0.045 (0.004, 0.462)	-16.7% (-34.9%, 1.5%)	0.0084*	
Cardiomyopathy									
yes	49	0 (0.0%)	9	1 (11.1%)	0.067 (0.003, 1.522)	0.057 (0.002, 1.525)	-11.1% (-31.6%, 9.4%)	0.1552	0.7509
no	95	1 (1.1%)	15	3 (20.0%)	0.053 (0.006, 0.473)	0.043 (0.004, 0.442)	-18.9% (-39.3%, 1.4%)	0.0077*	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05
 NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.11.06 Binary Safety OAESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:19:54

TABLE 11.6.37: Binary Outcome Analysis: Other Adverse Event of Special Interest: Non-severe central nervous system [CNS] disorders - Safety Population
Table page 1 of 3.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Overall									
Safety Population	144	11 (7.6%)	24	4 (16.7%)	0.458 (0.159, 1.322)	0.414 (0.120, 1.425)	-9.0% (-24.6%, 6.5%)	0.2352	--
Age group									
< 65 years	100	8 (8.0%)	16	2 (12.5%)	0.640 (0.149, 2.747)	0.609 (0.117, 3.164)	-4.5% (-21.6%, 12.6%)	0.6269	0.4262
>= 65 years	44	3 (6.8%)	8	2 (25.0%)	0.273 (0.054, 1.382)	0.220 (0.030, 1.596)	-18.2% (-49.1%, 12.7%)	0.1643	
Sex group									
Male	100	7 (7.0%)	16	1 (6.3%)	1.120 (0.147, 8.509)	1.129 (0.130, 9.840)	0.8% (-12.1%, 13.6%)	1.0000	0.0918
Female	44	4 (9.1%)	8	3 (37.5%)	0.242 (0.066, 0.884)	0.167 (0.029, 0.971)	-28.4% (-63.0%, 6.2%)	0.0642	
Race group									
white	112	7 (6.3%)	19	3 (15.8%)	0.396 (0.112, 1.398)	0.356 (0.083, 1.518)	-9.5% (-26.5%, 7.5%)	0.1599	0.9925
other	30	4 (13.3%)	4	1 (25.0%)	0.533 (0.078, 3.663)	0.462 (0.038, 5.600)	-11.7% (-55.8%, 32.5%)	0.4879	
missing	2	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
Region group									
North-America	21	0 (0.0%)	5	2 (40.0%)	0.055 (0.003, 0.990)	0.033 (0.001, 0.831)	-40.0% (-82.9%, 2.9%)	0.0308*	0.1072
Europe	54	4 (7.4%)	10	0 (0.0%)	1.800 (0.104, 31.091)	1.871 (0.094, 37.451)	7.4% (0.4%, 14.4%)	1.0000	
Rest of World	69	7 (10.1%)	9	2 (22.2%)	0.457 (0.111, 1.869)	0.395 (0.068, 2.286)	-12.1% (-40.2%, 16.0%)	0.2766	

Notes:
All analyses use unstratified methods.Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively.In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
[*] p-value <0.05
NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.11.06 Binary Safety OAESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:19:58

TABLE 11.6.37: Binary Outcome Analysis: Other Adverse Event of Special Interest: Non-severe central nervous system [CNS] disorders - Safety Population
Table page 2 of 3.

	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN				P-val [2] for
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	trt*subgroup interaction
Weight group									
< 65 kg	52	5 (9.6%)	4	0 (0.0%)	1.038 (0.067, 16.168)	1.042 (0.049, 22.053)	9.6% (1.6%, 17.6%)	1.0000	0.7642
>= 65 kg	89	6 (6.7%)	19	4 (21.1%)	0.320 (0.100, 1.026)	0.271 (0.068, 1.077)	-14.3% (-33.4%, 4.7%)	0.0725	
missing	3	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
NIS at baseline group									
< 50	87	8 (9.2%)	17	4 (23.5%)	0.391 (0.132, 1.153)	0.329 (0.087, 1.252)	-14.3% (-35.4%, 6.7%)	0.1054	0.3466
>=50	57	3 (5.3%)	7	0 (0.0%)	0.966 (0.055, 17.020)	0.963 (0.045, 20.543)	5.3% (-0.5%, 11.1%)	1.0000	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	9 (9.0%)	15	3 (20.0%)	0.450 (0.137, 1.477)	0.396 (0.094, 1.667)	-11.0% (-32.0%, 10.0%)	0.1904	0.7532
no	44	2 (4.5%)	9	1 (11.1%)	0.409 (0.041, 4.043)	0.381 (0.031, 4.719)	-6.6% (-28.0%, 14.9%)	0.4346	
V30M Mutation group									
yes	85	7 (8.2%)	16	2 (12.5%)	0.659 (0.150, 2.888)	0.628 (0.118, 3.341)	-4.3% (-21.5%, 13.0%)	0.6313	0.4155
no	59	4 (6.8%)	8	2 (25.0%)	0.271 (0.059, 1.250)	0.218 (0.033, 1.452)	-18.2% (-48.9%, 12.5%)	0.1472	
Disease Stage group									
Stage 1	115	8 (7.0%)	18	4 (22.2%)	0.313 (0.105, 0.933)	0.262 (0.070, 0.983)	-15.3% (-35.0%, 4.5%)	0.0585	0.2609
Stage 2	29	3 (10.3%)	6	0 (0.0%)	1.633 (0.095, 28.143)	1.717 (0.079, 37.541)	10.3% (-0.7%, 21.4%)	1.0000	

Notes:
All analyses use unstratified methods.Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively.In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
[*] p-value <0.05
NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.11.06 Binary Safety OAESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:19:58

TABLE 11.6.37: Binary Outcome Analysis: Other Adverse Event of Special Interest: Non-severe central nervous system [CNS] disorders - Safety Population
Table page 3 of 3.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL									
yes	100	9 (9.0%)	15	3 (20.0%)	0.450 (0.137, 1.477)	0.396 (0.094, 1.667)	-11.0% (-32.0%, 10.0%)	0.1904	0.7532
no	44	2 (4.5%)	9	1 (11.1%)	0.409 (0.041, 4.043)	0.381 (0.031, 4.719)	-6.6% (-28.0%, 14.9%)	0.4346	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis									
yes	39	3 (7.7%)	7	0 (0.0%)	1.400 (0.080, 24.552)	1.438 (0.067, 30.849)	7.7% (-0.7%, 16.1%)	1.0000	0.2496
no	105	8 (7.6%)	17	4 (23.5%)	0.324 (0.109, 0.959)	0.268 (0.071, 1.016)	-15.9% (-36.7%, 4.9%)	0.0637	
Cardiomyopathy									
yes	49	3 (6.1%)	9	0 (0.0%)	1.400 (0.078, 25.049)	1.430 (0.068, 30.024)	6.1% (-0.6%, 12.8%)	1.0000	0.1718
no	95	8 (8.4%)	15	4 (26.7%)	0.316 (0.108, 0.920)	0.253 (0.065, 0.980)	-18.2% (-41.3%, 4.8%)	0.0580	

Notes:
All analyses use unstratified methods.Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively.In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
[*] p-value <0.05
NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
Analysis Cut Off date: 7apr2023
[[root]\02 Programs\02.11.06 Binary Safety OAESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:19:59

TABLE 11.6.38: Binary Outcome Analysis: Other Adverse Event of Special Interest: Non-severe haemorrhages - Safety Population

Table page 1 of 3.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Overall									
Safety Population	144	6 (4.2%)	24	6 (25.0%)	0.167 (0.059, 0.474)	0.130 (0.038, 0.448)	-20.8% (-38.5%, -3.2%)	0.0024*	--
Age group									
< 65 years	100	5 (5.0%)	16	2 (12.5%)	0.400 (0.085, 1.889)	0.368 (0.065, 2.085)	-7.5% (-24.3%, 9.3%)	0.2476	0.0396*
>= 65 years	44	1 (2.3%)	8	4 (50.0%)	0.045 (0.006, 0.356)	0.023 (0.002, 0.261)	-47.7% (-82.7%, -12.8%)	0.0012*	
Sex group									
Male	100	4 (4.0%)	16	3 (18.8%)	0.213 (0.053, 0.866)	0.181 (0.036, 0.899)	-14.8% (-34.3%, 4.8%)	0.0539	0.3437
Female	44	2 (4.5%)	8	3 (37.5%)	0.121 (0.024, 0.614)	0.079 (0.011, 0.595)	-33.0% (-67.1%, 1.2%)	0.0216*	
Race group									
white	112	5 (4.5%)	19	6 (31.6%)	0.141 (0.048, 0.417)	0.101 (0.027, 0.379)	-27.1% (-48.4%, -5.9%)	0.0013*	0.4282
other	30	0 (0.0%)	4	0 (0.0%)	0.161 (0.004, 7.242)	0.148 (0.003, 8.409)	NE (NE, NE)	NE	
missing	2	1 (50.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
Region group									
North-America	21	1 (4.8%)	5	4 (80.0%)	0.060 (0.008, 0.424)	0.013 (<0.001, 0.244)	-75.2% (-100.0%, -39.0%)	0.0016*	0.0083*
Europe	54	2 (3.7%)	10	0 (0.0%)	1.000 (0.051, 19.425)	1.000 (0.045, 22.372)	3.7% (-1.3%, 8.7%)	1.0000	
Rest of World	69	3 (4.3%)	9	2 (22.2%)	0.196 (0.038, 1.018)	0.159 (0.023, 1.120)	-17.9% (-45.5%, 9.7%)	0.0991	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05

NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.11.06 Binary Safety OAESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:20:02

TABLE 11.6.38: Binary Outcome Analysis: Other Adverse Event of Special Interest: Non-severe haemorrhages - Safety Population

Table page 2 of 3.

EPLONTERSEN			INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Weight group									
< 65 kg	52	2 (3.8%)	4	0 (0.0%)	0.472 (0.026, 8.527)	0.446 (0.018, 10.776)	3.8% (-1.4%, 9.1%)	1.0000	0.5659
>= 65 kg	89	4 (4.5%)	19	6 (31.6%)	0.142 (0.044, 0.456)	0.102 (0.025, 0.411)	-27.1% (-48.4%, -5.7%)	0.0019*	
missing	3	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
NIS at baseline group									
< 50	87	6 (6.9%)	17	5 (29.4%)	0.234 (0.081, 0.682)	0.178 (0.047, 0.674)	-22.5% (-44.8%, -0.2%)	0.0163*	0.7445
>=50	57	0 (0.0%)	7	1 (14.3%)	0.046 (0.002, 1.035)	0.038 (0.001, 1.023)	-14.3% (-40.2%, 11.6%)	0.1094	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	3 (3.0%)	15	5 (33.3%)	0.090 (0.024, 0.338)	0.062 (0.013, 0.298)	-30.3% (-54.4%, -6.2%)	0.0009*	0.1592
no	44	3 (6.8%)	9	1 (11.1%)	0.614 (0.072, 5.250)	0.585 (0.054, 6.367)	-4.3% (-26.1%, 17.5%)	0.5364	
V30M Mutation group									
yes	85	6 (7.1%)	16	3 (18.8%)	0.376 (0.105, 1.352)	0.329 (0.073, 1.482)	-11.7% (-31.6%, 8.2%)	0.1505	0.1794
no	59	0 (0.0%)	8	3 (37.5%)	0.021 (0.001, 0.381)	0.013 (0.001, 0.290)	-37.5% (-71.0%, -4.0%)	0.0012*	
Disease Stage group									
Stage 1	115	4 (3.5%)	18	5 (27.8%)	0.125 (0.037, 0.423)	0.094 (0.022, 0.393)	-24.3% (-45.3%, -3.3%)	0.0024*	0.4990
Stage 2	29	2 (6.9%)	6	1 (16.7%)	0.414 (0.044, 3.863)	0.370 (0.028, 4.903)	-9.8% (-41.0%, 21.4%)	0.4417	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05

NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.11.06 Binary Safety OAESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:20:03

TABLE 11.6.38: Binary Outcome Analysis: Other Adverse Event of Special Interest: Non-severe haemorrhages - Safety Population

Table page 3 of 3.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL									
yes	100	3 (3.0%)	15	5 (33.3%)	0.090 (0.024, 0.338)	0.062 (0.013, 0.298)	-30.3% (-54.4%, -6.2%)	0.0009*	0.1592
no	44	3 (6.8%)	9	1 (11.1%)	0.614 (0.072, 5.250)	0.585 (0.054, 6.367)	-4.3% (-26.1%, 17.5%)	0.5364	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis									
yes	39	0 (0.0%)	7	2 (28.6%)	0.040 (0.002, 0.757)	0.028 (0.001, 0.659)	-28.6% (-62.0%, 4.9%)	0.0203*	0.5562
no	105	6 (5.7%)	17	4 (23.5%)	0.243 (0.076, 0.772)	0.197 (0.049, 0.792)	-17.8% (-38.5%, 2.8%)	0.0326*	
Cardiomyopathy									
yes	49	1 (2.0%)	9	2 (22.2%)	0.092 (0.009, 0.909)	0.073 (0.006, 0.914)	-20.2% (-47.6%, 7.3%)	0.0599	0.9158
no	95	5 (5.3%)	15	4 (26.7%)	0.197 (0.060, 0.653)	0.153 (0.036, 0.655)	-21.4% (-44.2%, 1.4%)	0.0192*	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05
 NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.11.06 Binary Safety OAESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:20:03

TABLE 11.6.39: Binary Outcome Analysis: Other Adverse Event of Special Interest: Non-severe cardiac disorders - Safety Population

Table page 1 of 3.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Overall									
Safety Population	144	9 (6.3%)	24	0 (0.0%)	3.276 (0.197, 54.519)	3.435 (0.194, 60.966)	6.3% (2.3%, 10.2%)	0.3611	--
Age group									
< 65 years	100	6 (6.0%)	16	0 (0.0%)	2.188 (0.129, 37.085)	2.270 (0.122, 42.237)	6.0% (1.3%, 10.7%)	0.5940	0.8999
>= 65 years	44	3 (6.8%)	8	0 (0.0%)	1.400 (0.079, 24.827)	1.434 (0.068, 30.386)	6.8% (-0.6%, 14.3%)	1.0000	
Sex group									
Male	100	7 (7.0%)	16	0 (0.0%)	2.525 (0.151, 42.198)	2.647 (0.144, 48.599)	7.0% (2.0%, 12.0%)	0.5910	0.6216
Female	44	2 (4.5%)	8	0 (0.0%)	1.000 (0.052, 19.122)	1.000 (0.044, 22.746)	4.5% (-1.6%, 10.7%)	1.0000	
Race group									
white	112	5 (4.5%)	19	0 (0.0%)	1.947 (0.112, 33.852)	1.995 (0.106, 37.555)	4.5% (0.6%, 8.3%)	1.0000	0.8651
other	30	3 (10.0%)	4	0 (0.0%)	1.129 (0.068, 18.727)	1.145 (0.050, 26.105)	10.0% (-0.7%, 20.7%)	1.0000	
missing	2	1 (50.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
Region group									
North-America	21	0 (0.0%)	5	0 (0.0%)	0.273 (0.006, 12.370)	0.256 (0.005, 14.396)	NE (NE, NE)	NE	0.7053
Europe	54	3 (5.6%)	10	0 (0.0%)	1.400 (0.078, 25.231)	1.427 (0.069, 29.734)	5.6% (-0.6%, 11.7%)	1.0000	
Rest of World	69	6 (8.7%)	9	0 (0.0%)	1.857 (0.113, 30.512)	1.945 (0.101, 37.388)	8.7% (2.0%, 15.3%)	1.0000	

Notes:
All analyses use unstratified methods.Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively.In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
[*] p-value <0.05

NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.11.06 Binary Safety OAESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:20:07

TABLE 11.6.39: Binary Outcome Analysis: Other Adverse Event of Special Interest: Non-severe cardiac disorders - Safety Population

Table page 2 of 3.

EPLONTERSEN			INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Weight group									
< 65 kg	52	3 (5.8%)	4	0 (0.0%)	0.660 (0.039, 11.054)	0.636 (0.028, 14.359)	5.8% (-0.6%, 12.1%)	1.0000	0.8212
>= 65 kg	89	5 (5.6%)	19	0 (0.0%)	2.444 (0.141, 42.438)	2.538 (0.135, 47.856)	5.6% (0.8%, 10.4%)	0.5838	
missing	3	1 (33.3%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
NIS at baseline group									
< 50	87	4 (4.6%)	17	0 (0.0%)	1.841 (0.104, 32.710)	1.886 (0.097, 36.650)	4.6% (0.2%, 9.0%)	1.0000	0.9245
>=50	57	5 (8.8%)	7	0 (0.0%)	1.517 (0.092, 24.928)	1.571 (0.079, 31.388)	8.8% (1.4%, 16.1%)	1.0000	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	5 (5.0%)	15	0 (0.0%)	1.743 (0.101, 30.024)	1.785 (0.094, 33.920)	5.0% (0.7%, 9.3%)	1.0000	0.7782
no	44	4 (9.1%)	9	0 (0.0%)	2.000 (0.117, 34.240)	2.111 (0.104, 42.656)	9.1% (0.6%, 17.6%)	1.0000	
V30M Mutation group									
yes	85	7 (8.2%)	16	0 (0.0%)	2.965 (0.178, 49.499)	3.153 (0.171, 57.964)	8.2% (2.4%, 14.1%)	0.5932	0.4147
no	59	2 (3.4%)	8	0 (0.0%)	0.750 (0.039, 14.393)	0.739 (0.033, 16.749)	3.4% (-1.2%, 8.0%)	1.0000	
Disease Stage group									
Stage 1	115	6 (5.2%)	18	0 (0.0%)	2.129 (0.125, 36.272)	2.196 (0.119, 40.655)	5.2% (1.2%, 9.3%)	1.0000	0.8890
Stage 2	29	3 (10.3%)	6	0 (0.0%)	1.633 (0.095, 28.143)	1.717 (0.079, 37.541)	10.3% (-0.7%, 21.4%)	1.0000	

Notes:
 All analyses use unstratified methods.Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively.In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05
 NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.11.06 Binary Safety OAESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:20:07

TABLE 11.6.39: Binary Outcome Analysis: Other Adverse Event of Special Interest: Non-severe cardiac disorders - Safety Population

Table page 3 of 3.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL									
yes	100	5 (5.0%)	15	0 (0.0%)	1.743 (0.101, 30.024)	1.785 (0.094, 33.920)	5.0% (0.7%, 9.3%)	1.0000	0.7782
no	44	4 (9.1%)	9	0 (0.0%)	2.000 (0.117, 34.240)	2.111 (0.104, 42.656)	9.1% (0.6%, 17.6%)	1.0000	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis									
yes	39	3 (7.7%)	7	0 (0.0%)	1.400 (0.080, 24.552)	1.438 (0.067, 30.849)	7.7% (-0.7%, 16.1%)	1.0000	0.9425
no	105	6 (5.7%)	17	0 (0.0%)	2.208 (0.130, 37.509)	2.286 (0.123, 42.434)	5.7% (1.3%, 10.2%)	0.5939	
Cardiomyopathy									
yes	49	3 (6.1%)	9	0 (0.0%)	1.400 (0.078, 25.049)	1.430 (0.068, 30.024)	6.1% (-0.6%, 12.8%)	1.0000	0.8583
no	95	6 (6.3%)	15	0 (0.0%)	2.167 (0.128, 36.617)	2.251 (0.121, 42.018)	6.3% (1.4%, 11.2%)	1.0000	

Notes:
 All analyses use unstratified methods.Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively.In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05
 NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.11.06 Binary Safety OAESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:20:07

TABLE 11.6.40: Binary Outcome Analysis: Other Adverse Event of Special Interest: Non-severe reduced thyroxine - Safety Population

Table page 1 of 3.

Visit / Population	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			Fisher's Exact p-value	P-val [2] for trt*subgroup interaction
	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Overall									
Safety Population	144	2 (1.4%)	24	1 (4.2%)	0.333 (0.031, 3.535)	0.324 (0.028, 3.719)	-2.8% (-11.0%, 5.4%)	0.3722	--
Age group									
< 65 years	100	2 (2.0%)	16	1 (6.3%)	0.320 (0.031, 3.328)	0.306 (0.026, 3.587)	-4.3% (-16.4%, 7.9%)	0.3620	0.9875
>= 65 years	44	0 (0.0%)	8	0 (0.0%)	0.200 (0.004, 9.437)	0.191 (0.004, 10.304)	NE (NE, NE)	NE	
Sex group									
Male	100	2 (2.0%)	16	0 (0.0%)	0.842 (0.042, 16.779)	0.838 (0.038, 18.239)	2.0% (-0.7%, 4.7%)	1.0000	0.1901
Female	44	0 (0.0%)	8	1 (12.5%)	0.067 (0.003, 1.509)	0.056 (0.002, 1.512)	-12.5% (-35.4%, 10.4%)	0.1538	
Race group									
white	112	2 (1.8%)	19	1 (5.3%)	0.339 (0.032, 3.560)	0.327 (0.028, 3.799)	-3.5% (-13.8%, 6.9%)	0.3775	0.9254
other	30	0 (0.0%)	4	0 (0.0%)	0.161 (0.004, 7.242)	0.148 (0.003, 8.409)	NE (NE, NE)	NE	
missing	2	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
Region group									
North-America	21	0 (0.0%)	5	0 (0.0%)	0.273 (0.006, 12.370)	0.256 (0.005, 14.396)	NE (NE, NE)	NE	0.8128
Europe	54	1 (1.9%)	10	0 (0.0%)	0.600 (0.026, 13.786)	0.589 (0.022, 15.465)	1.9% (-1.7%, 5.4%)	1.0000	
Rest of World	69	1 (1.4%)	9	1 (11.1%)	0.130 (0.009, 1.909)	0.118 (0.007, 2.069)	-9.7% (-30.4%, 11.1%)	0.2188	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05

NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.11.06 Binary Safety OAESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:20:11

TABLE 11.6.40: Binary Outcome Analysis: Other Adverse Event of Special Interest: Non-severe reduced thyroxine - Safety Population

Table page 2 of 3.

	EPLONTERSEN		INOTERSEN		EPLONTERSEN vs. INOTERSEN				P-val [2] for
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	trt*subgroup interaction
Weight group									
< 65 kg	52	1 (1.9%)	4	1 (25.0%)	0.077 (0.006, 1.014)	0.059 (0.003, 1.189)	-23.1% (-65.7%, 19.5%)	0.1390	0.3730
>= 65 kg	89	1 (1.1%)	19	0 (0.0%)	0.667 (0.028, 15.772)	0.661 (0.026, 16.844)	1.1% (-1.1%, 3.3%)	1.0000	
missing	3	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	NC	NC	NC	NC	
NIS at baseline group									
< 50	87	1 (1.1%)	17	1 (5.9%)	0.195 (0.013, 2.974)	0.186 (0.011, 3.130)	-4.7% (-16.1%, 6.7%)	0.3015	0.9254
>=50	57	1 (1.8%)	7	0 (0.0%)	0.414 (0.018, 9.316)	0.398 (0.015, 10.690)	1.8% (-1.7%, 5.2%)	1.0000	
Previous treatment with Tetramer Stabilizer group									
yes	100	2 (2.0%)	15	1 (6.7%)	0.300 (0.029, 3.109)	0.286 (0.024, 3.361)	-4.7% (-17.6%, 8.3%)	0.3451	0.9329
no	44	0 (0.0%)	9	0 (0.0%)	0.222 (0.005, 10.543)	0.213 (0.004, 11.448)	NE (NE, NE)	NE	
V30M Mutation group									
yes	85	2 (2.4%)	16	1 (6.3%)	0.376 (0.036, 3.909)	0.361 (0.031, 4.242)	-3.9% (-16.2%, 8.4%)	0.4073	0.9385
no	59	0 (0.0%)	8	0 (0.0%)	0.150 (0.003, 7.097)	0.143 (0.003, 7.686)	NE (NE, NE)	NE	
Disease Stage group									
Stage 1	115	2 (1.7%)	18	1 (5.6%)	0.313 (0.030, 3.277)	0.301 (0.026, 3.501)	-3.8% (-14.7%, 7.0%)	0.3559	0.8809
Stage 2	29	0 (0.0%)	6	0 (0.0%)	0.233 (0.005, 10.776)	0.220 (0.004, 12.162)	NE (NE, NE)	NE	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05

NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.

Analysis Cut Off date: 7apr2023

[[root]\02 Programs\02.11.06 Binary Safety OAESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:20:11

TABLE 11.6.40: Binary Outcome Analysis: Other Adverse Event of Special Interest: Non-severe reduced thyroxine - Safety Population

Table page 3 of 3.

EPLONTERSEN			INOTERSEN			EPLONTERSEN vs. INOTERSEN			P-val [2] for trt*subgroup interaction
Visit / Population	n	Events (%) (95% CI)	n	Events (%) (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Fisher's Exact p-value	
Previous treatment with VYNDAQEL or DIFLUSINAL									
yes	100	2 (2.0%)	15	1 (6.7%)	0.300 (0.029, 3.109)	0.286 (0.024, 3.361)	-4.7% (-17.6%, 8.3%)	0.3451	0.9329
no	44	0 (0.0%)	9	0 (0.0%)	0.222 (0.005, 10.543)	0.213 (0.004, 11.448)	NE (NE, NE)	NE	
Familial amyloid cardiomyopathy clinical diagnosis									
yes	39	0 (0.0%)	7	0 (0.0%)	0.200 (0.004, 9.359)	0.190 (0.003, 10.335)	NE (NE, NE)	NE	0.9234
no	105	2 (1.9%)	17	1 (5.9%)	0.324 (0.031, 3.379)	0.311 (0.027, 3.628)	-4.0% (-15.5%, 7.5%)	0.3651	
Cardiomyopathy									
yes	49	0 (0.0%)	9	0 (0.0%)	0.200 (0.004, 9.500)	0.192 (0.004, 10.281)	NE (NE, NE)	NE	0.9498
no	95	2 (2.1%)	15	1 (6.7%)	0.316 (0.030, 3.271)	0.301 (0.026, 3.543)	-4.6% (-17.5%, 8.4%)	0.3587	

Notes:
 All analyses use unstratified methods. Odds ratio (OR), relative risk (RR) and risk difference (RD) calculations use generalized linear models with logit, log or identity link, respectively. In case of zero events or non-events in 1 or both arms, continuity corrected normal approximations are used for OR and RR.
 [*] p-value <0.05
 NC: not calculated; NE: not estimable; OR: odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk.
 Analysis Cut Off date: 7apr2023
 [[root]\02 Programs\02.11.06 Binary Safety OAESI Subgr.sas] run Thursday, October 24, 2024 at 12:20:11

TABLE 13.1: Safety incidence analysis: Prior medication by ATC-2 and decoded term - Safety Set

Table page 1 of 9.

ATC-2 class	EPLONTERSEN N=144	INOTERSEN N=24	Total Population N=168
Decoded medication term			
Any medication	131 (91.0%)	22 (91.7%)	153 (91.1%)
OTHER NERVOUS SYSTEM DRUGS	52 (36.1%)	13 (54.2%)	65 (38.7%)
TAFAMIDIS	39 (27.1%)	11 (45.8%)	50 (29.8%)
TAFAMIDIS MEGLUMINE	6 (4.2%)	0	6 (3.6%)
MECOBALAMIN	4 (2.8%)	1 (4.2%)	5 (3.0%)
VITAMIN B12 NOS	2 (1.4%)	2 (8.3%)	4 (2.4%)
NALOXONE HYDROCHLORIDE;OXYCODONE HYDROCHLORIDE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
OTHER ANTIEPILEPTICS	50 (34.7%)	9 (37.5%)	59 (35.1%)
GABAPENTIN	24 (16.7%)	5 (20.8%)	29 (17.3%)
PREGABALIN	25 (17.4%)	4 (16.7%)	29 (17.3%)
TOPIRAMATE	1 (0.7%)	1 (4.2%)	2 (1.2%)
CANNABIDIOL	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
BENZODIAZEPINE DERIVATIVES	15 (10.4%)	3 (12.5%)	18 (10.7%)
CLONAZEPAM	13 (9.0%)	2 (8.3%)	15 (8.9%)
LORAZEPAM	2 (1.4%)	1 (4.2%)	3 (1.8%)
OTHER ANALGESICS AND ANTIPYRETICS	11 (7.6%)	1 (4.2%)	12 (7.1%)
DULOXETINE	7 (4.9%)	1 (4.2%)	8 (4.8%)
AMITRIPTYLINE HYDROCHLORIDE	3 (2.1%)	0	3 (1.8%)
AMITRIPTYLINE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
PLATELET AGGREGATION INHIBITORS EXCL. HEPARIN	6 (4.2%)	4 (16.7%)	10 (6.0%)
ACETYLSALICYLIC ACID	6 (4.2%)	4 (16.7%)	10 (6.0%)
COMBINATIONS OF VITAMINS	7 (4.9%)	2 (8.3%)	9 (5.4%)
VITAMINS NOS	7 (4.9%)	2 (8.3%)	9 (5.4%)
DRUGS USED IN ERECTILE DYSFUNCTION	7 (4.9%)	2 (8.3%)	9 (5.4%)
TADALAFIL	4 (2.8%)	2 (8.3%)	6 (3.6%)
SILDENAFIL	3 (2.1%)	0	3 (1.8%)
OTHER ANTIMIGRAINE PREPARATIONS	5 (3.5%)	4 (16.7%)	9 (5.4%)
METOPROLOL	3 (2.1%)	1 (4.2%)	4 (2.4%)
METOPROLOL SUCCINATE	2 (1.4%)	2 (8.3%)	4 (2.4%)
TIMOLOL	0	1 (4.2%)	1 (0.6%)
CORTICOSTEROIDS, PLAIN	7 (4.9%)	1 (4.2%)	8 (4.8%)
FLUDROCORTISONE ACETATE	4 (2.8%)	1 (4.2%)	5 (3.0%)
CORTISONE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
FLUDROCORTISONE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)

TABLE 13.1: Safety incidence analysis: Prior medication by ATC-2 and decoded term - Safety Set

Table page 2 of 9.

ATC-2 class	EPLONTERSEN	INOTERSEN	Total Population
Decoded medication term	N=144	N=24	N=168
PREDNISON	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
SELECTIVE SEROTONIN REUPTAKE INHIBITORS	5 (3.5%)	3 (12.5%)	8 (4.8%)
ESCITALOPRAM	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
FLUOXETINE	1 (0.7%)	1 (4.2%)	2 (1.2%)
FLUOXETINE HYDROCHLORIDE	1 (0.7%)	1 (4.2%)	2 (1.2%)
ESCITALOPRAM OXALATE	0	1 (4.2%)	1 (0.6%)
SERTRALINE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
OTHER DERMATOLOGICALS	7 (4.9%)	0	7 (4.2%)
ASCORBIC ACID	4 (2.8%)	0	4 (2.4%)
BIOTIN;CHROMIUM;PYRIDOXINE HYDROCHLORIDE;SELENIUM;ZINC	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
DICLOFENAC	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
DICLOFENAC SODIUM	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
CORTICOSTEROIDS	5 (3.5%)	1 (4.2%)	6 (3.6%)
FLUTICASONE PROPIONATE	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
BETAMETHASONE VALERATE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
FLUTICASONE	0	1 (4.2%)	1 (0.6%)
MOMETASONE FUROATE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
TRIAMCINOLONE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
SELECTIVE BETA-2-ADRENORECEPTOR AGONISTS	6 (4.2%)	0	6 (3.6%)
SALBUTAMOL	4 (2.8%)	0	4 (2.4%)
TERBUTALINE SULFATE	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
ANTIEMETICS AND ANTINAUSEANTS	4 (2.8%)	1 (4.2%)	5 (3.0%)
METOCLOPRAMIDE	3 (2.1%)	1 (4.2%)	4 (2.4%)
METOCLOPRAMIDE HYDROCHLORIDE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
OTHER ANXIOLYTICS	5 (3.5%)	0	5 (3.0%)
PAROXETINE HYDROCHLORIDE	4 (2.8%)	0	4 (2.4%)
VENLAFAXINE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
PROSTAGLANDINS	4 (2.8%)	1 (4.2%)	5 (3.0%)
ALPROSTADIL	4 (2.8%)	1 (4.2%)	5 (3.0%)
AMINO ACIDS AND DERIVATIVES	4 (2.8%)	0	4 (2.4%)
ACETYLCYSTEINE	3 (2.1%)	0	3 (1.8%)
ARGININE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
LEVOGLUTAMIDE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
MULTIVITAMINS, OTHER COMBINATIONS	3 (2.1%)	1 (4.2%)	4 (2.4%)

TABLE 13.1: Safety incidence analysis: Prior medication by ATC-2 and decoded term - Safety Set

Table page 3 of 9.

ATC-2 class	EPLONTERSEN	INOTERSEN	Total Population
Decoded medication term	N=144	N=24	N=168
MINERALS NOS;VITAMINS NOS	3 (2.1%)	1 (4.2%)	4 (2.4%)
OTHER ANTIHISTAMINES FOR SYSTEMIC USE	3 (2.1%)	1 (4.2%)	4 (2.4%)
LORATADINE	2 (1.4%)	1 (4.2%)	3 (1.8%)
DESLOTRADINE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
FEXOFENADINE;PSEUDOEPHEDRINE HYDROCHLORIDE	0	1 (4.2%)	1 (0.6%)
OTHER CARDIAC PREPARATIONS	3 (2.1%)	1 (4.2%)	4 (2.4%)
UBIDECARENONE	3 (2.1%)	1 (4.2%)	4 (2.4%)
NICOTINAMIDE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
OTHER CICATRIZANTS	3 (2.1%)	1 (4.2%)	4 (2.4%)
CARMELLOSE SODIUM	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
CARMELLOSE	0	1 (4.2%)	1 (0.6%)
PANTOTHENIC ACID	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
OTHER LIPID MODIFYING AGENTS	3 (2.1%)	1 (4.2%)	4 (2.4%)
OMEGA-3 FATTY ACIDS	3 (2.1%)	1 (4.2%)	4 (2.4%)
ANTIVERTIGO PREPARATIONS	3 (2.1%)	0	3 (1.8%)
DIMENHYDRINATE	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
MECLOZINE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
APPETITE STIMULANTS	2 (1.4%)	1 (4.2%)	3 (1.8%)
CANNABINOIDS NOS	1 (0.7%)	1 (4.2%)	2 (1.2%)
DRONABINOL	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
CARBOXAMIDE DERIVATIVES	2 (1.4%)	1 (4.2%)	3 (1.8%)
OXCARBAZEPINE	2 (1.4%)	1 (4.2%)	3 (1.8%)
CORTICOSTEROIDS ACTING LOCALLY	3 (2.1%)	0	3 (1.8%)
BETAMETHASONE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
HYDROCORTISONE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
PREDNISOLONE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
HERBAL CHOLAGOGUES AND CHOLERETICS	2 (1.4%)	1 (4.2%)	3 (1.8%)
CURCUMA LONGA	2 (1.4%)	1 (4.2%)	3 (1.8%)
OTHER ANTI-ACNE PREPARATIONS FOR TOPICAL USE	2 (1.4%)	1 (4.2%)	3 (1.8%)
IBUPROFEN	2 (1.4%)	1 (4.2%)	3 (1.8%)
OTHER ANTIEMETICS	3 (2.1%)	0	3 (1.8%)
HYOSCINE	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
HYOSCINE HYDROBROMIDE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
LEVOSULPIRIDE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)

TABLE 13.1: Safety incidence analysis: Prior medication by ATC-2 and decoded term - Safety Set

Table page 4 of 9.

ATC-2 class	EPLONTERSEN N=144	INOTERSEN N=24	Total Population N=168
Decoded medication term			
OTHER OPHTHALMOLOGICALS	2 (1.4%)	1 (4.2%)	3 (1.8%)
CYANOCOBALAMIN	1 (0.7%)	1 (4.2%)	2 (1.2%)
RIBOFLAVIN	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
OTHER TOPICAL PRODUCTS FOR JOINT AND MUSCULAR PAIN	1 (0.7%)	2 (8.3%)	3 (1.8%)
FOLIC ACID	0	2 (8.3%)	2 (1.2%)
GLUCOSAMINE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
PIPERAZINE DERIVATIVES	1 (0.7%)	2 (8.3%)	3 (1.8%)
CETIRIZINE	1 (0.7%)	1 (4.2%)	2 (1.2%)
CETIRIZINE HYDROCHLORIDE	0	1 (4.2%)	1 (0.6%)
PROGESTOGENS AND ESTROGENS, SEQUENTIAL PREPARATIONS	0	3 (12.5%)	3 (1.8%)
ETHINYLESTRADIOL;GESTODENE	0	3 (12.5%)	3 (1.8%)
SOLUTIONS AFFECTING THE ELECTROLYTE BALANCE	2 (1.4%)	1 (4.2%)	3 (1.8%)
POTASSIUM CHLORIDE	2 (1.4%)	1 (4.2%)	3 (1.8%)
TESTOSTERONE-5-ALPHA REDUCTASE INHIBITORS	3 (2.1%)	0	3 (1.8%)
FINASTERIDE	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
DUTASTERIDE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
VARIOUS ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM PRODUCTS	3 (2.1%)	0	3 (1.8%)
PROBIOTICS NOS	3 (2.1%)	0	3 (1.8%)
FIBRE, DIETARY	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
ZINC	3 (2.1%)	0	3 (1.8%)
ZINC	3 (2.1%)	0	3 (1.8%)
ANTIARRHYTHMICS, CLASS IB	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
LIDOCAINE	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
ANTIBIOTICS	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
CIPROFLOXACIN	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
NORFLOXACIN	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
ANTIINFLAMMATORY PREPARATIONS, NON-STERIODS FOR TOPICAL USE	1 (0.7%)	1 (4.2%)	2 (1.2%)
MELOXICAM	1 (0.7%)	1 (4.2%)	2 (1.2%)
ANTIPRURITICS, INCL. ANTIHISTAMINES, ANESTHETICS, ETC.	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
PROMETHAZINE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
CENTRALLY ACTING SYMPATHOMIMETICS	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
AMFETAMINE ASPARTATE;AMFETAMINE SULFATE;DEXAMFETAMINE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
SACCHARATE;DEXAMFETAMINE SULFATE			
AMFETAMINE;DEXAMFETAMINE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)

TABLE 13.1: Safety incidence analysis: Prior medication by ATC-2 and decoded term - Safety Set

Table page 5 of 9.

ATC-2 class	EPLONTERSEN	INOTERSEN	Total Population
Decoded medication term	N=144	N=24	N=168
COD-LIVER OIL OINTMENTS	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
FISH OIL	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
CORTICOSTEROIDS, POTENT (GROUP III)	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
BUDESONIDE	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
DRUGS USED IN NICOTINE DEPENDENCE	1 (0.7%)	1 (4.2%)	2 (1.2%)
BUPROPION	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
BUPROPION HYDROCHLORIDE	0	1 (4.2%)	1 (0.6%)
DRUGS USED IN OPIOID DEPENDENCE	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
METHADONE	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
ENEMAS	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
DOCUSATE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
SODIUM CHLORIDE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
HERBAL ANTI Obesity PREPARATIONS	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
CAMELLIA SINENSIS	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
IMIDAZOLE DERIVATIVES	1 (0.7%)	1 (4.2%)	2 (1.2%)
KETOCONAZOLE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
MICONAZOLE NITRATE	0	1 (4.2%)	1 (0.6%)
NATURAL AND SEMISYNTHETIC ESTROGENS, PLAIN	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
ESTRADIOL	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
NON-SELECTIVE MONOAMINE REUPTAKE INHIBITORS	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
IMIPRAMINE HYDROCHLORIDE	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
OTHER AGENTS FOR TREATMENT OF HEMORRHOIDS AND ANAL FISSURES FOR TOPICAL USE	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
HYALURONATE SODIUM	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
HYALURONIC ACID	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
OTHER ANTIFUNGALS FOR TOPICAL USE	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
UREA	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
OTHER ANTIINFLAMMATORY AND ANTIRHEUMATIC AGENTS, NON-STERIODS	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
CHONDROITIN	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
GELATINE HYDROLYSATE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
OTHER CHEMOTHERAPEUTICS	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
METRONIDAZOLE	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
OTHER DRUGS FOR FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL DISORDERS	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
DIMETICONE	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
OTHER IRRIGATING SOLUTIONS	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)

TABLE 13.1: Safety incidence analysis: Prior medication by ATC-2 and decoded term - Safety Set

Table page 6 of 9.

ATC-2 class	EPLONTERSEN	INOTERSEN	Total Population
Decoded medication term	N=144	N=24	N=168
GLUCOSE	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
PREGNEN (4) DERIVATIVES	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
MEDROXYPROGESTERONE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
PROGESTERONE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
UNSPECIFIED HERBAL AND TRADITIONAL MEDICINE	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
CAMELLIA SINENSIS EXTRACT	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
CURCUMA LONGA EXTRACT	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
ALPHA-ADRENORECEPTOR ANTAGONISTS	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
TERAZOSIN	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
ANTACIDS, OTHER COMBINATIONS	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
CALCIUM CARBONATE;MAGNESIUM CARBONATE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
ANTIINFECTIVES FOR TREATMENT OF ACNE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
ERYTHROMYCIN	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
ANTIINFLAMMATORY PRODUCTS FOR VAGINAL ADMINISTRATION	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
NAPROXEN	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
AVERMECTINES	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
IVERMECTIN	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
BENZOTHAZEPINE DERIVATIVES	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
DILTIAZEM	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
BILE AND LIVER THERAPY	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
CURCUMA LONGA;PIPERINE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
CALCIUM	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
CALCIUM CARBONATE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
CONTACT LAXATIVES	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
ALOE VERA	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
CORTICOSTEROIDS, MODERATELY POTENT (GROUP II)	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
HYDROCORTISONE BUTYRATE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
CORTICOSTEROIDS, VERY POTENT (GROUP IV)	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
CLOBETASOL PROPIONATE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
DRUGS FOR TREATMENT OF HYPERKALEMIA AND HYPERPHOSPHATEMIA	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
ALUMINIUM HYDROXIDE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
ELECTROLYTE SOLUTIONS	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
MANGANESE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
ESTROGENS	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)

TABLE 13.1: Safety incidence analysis: Prior medication by ATC-2 and decoded term - Safety Set

Table page 7 of 9.

ATC-2 class	EPLONTERSEN	INOTERSEN	Total Population
Decoded medication term	N=144	N=24	N=168
ETHINYLESTRADIOL	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
GENERAL NUTRIENTS	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
NUTRIENTS NOS	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
HERBAL ANTIEMETICS, OTHER	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
ZINGIBER OFFICINALE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
I.V. SOLUTION ADDITIVES	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
SELENIUM	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
IRON BIVALENT, ORAL PREPARATIONS	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
IRON	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
LOCAL ANESTHETICS	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
OXETACAINE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
MAGNESIUM	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
MAGNESIUM;PYRIDOXINE HYDROCHLORIDE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
MEDICATED DRESSINGS WITH ANTIINFECTIVES	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
FUSIDIC ACID	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
MUCOLYTICS	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
AMBROXOL HYDROCHLORIDE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
NICOTINIC ACID AND DERIVATIVES	0	1 (4.2%)	1 (0.6%)
NICOTINIC ACID	0	1 (4.2%)	1 (0.6%)
NUCLEOSIDES AND NUCLEOTIDES EXCL. REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
ACICLOVIR	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
OPIUM ALKALOIDS AND DERIVATIVES	0	1 (4.2%)	1 (0.6%)
DIHYDROCODEINE	0	1 (4.2%)	1 (0.6%)
OSMOTICALLY ACTING LAXATIVES	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
MAGNESIUM HYDROXIDE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
OTHER ANTIDEPRESSANTS	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
LAMOTRIGINE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
OTHER ANTIDIARRHEALS	0	1 (4.2%)	1 (0.6%)
PLANTAGO PSYLLIUM	0	1 (4.2%)	1 (0.6%)
OTHER ANTIINFECTIVES AND ANTISEPTICS	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
ENTEROCOCCUS FAECALIS	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
OTHER ANTISEPTICS AND DISINFECTANTS	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
COPPER	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
OTHER DRUGS USED IN BENIGN PROSTATIC HYPERTROPHY	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)

TABLE 13.1: Safety incidence analysis: Prior medication by ATC-2 and decoded term - Safety Set

Table page 8 of 9.

ATC-2 class	EPLONTERSEN	INOTERSEN	Total Population
Decoded medication term	N=144	N=24	N=168
SERENOA REPENS	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
OTHER GYNECOLOGICALS	0	1 (4.2%)	1 (0.6%)
CARBOMER	0	1 (4.2%)	1 (0.6%)
OTHER HYPNOTICS AND SEDATIVES	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE;IBUPROFEN	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
OTHER INTESTINAL ADSORBENTS	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
POVIDONE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
OTHER NASAL PREPARATIONS	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
IPRATROPIUM	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
OTHER PLAIN VITAMIN PREPARATIONS	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
DEXPANTHENOL	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
PROGESTOGENS	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
LEVONORGESTREL	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
PROGESTOGENS AND ESTROGENS, FIXED COMBINATIONS	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
ESTROGENS CONJUGATED;MEDROXYPROGESTERONE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
PROPIONIC ACID DERIVATIVES	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
KETOPROFEN LYSINE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
RETINOIDS FOR TOPICAL USE IN ACNE	0	1 (4.2%)	1 (0.6%)
RETINOL	0	1 (4.2%)	1 (0.6%)
SALICYLIC ACID AND DERIVATIVES	0	1 (4.2%)	1 (0.6%)
ACETYLSALICYLATE LYSINE	0	1 (4.2%)	1 (0.6%)
SCLEROSING AGENTS FOR LOCAL INJECTION	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
IODINE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
SUBSTITUTED ALKYLAMINES	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
PHENIRAMINE MALEATE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
SUBSTITUTED ETHYLENE DIAMINES	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
MEPYRAMINE MALEATE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
SULFONAMIDES	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
SULFAMETHOXAZOLE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
SYMPATHOMIMETICS IN GLAUCOMA THERAPY	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
BRIMONIDINE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
TETRACYCLINE AND DERIVATIVES	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
MINOCYCLINE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
URINARY CONCREMENT SOLVENTS	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)

TABLE 13.1: Safety incidence analysis: Prior medication by ATC-2 and decoded term - Safety Set

Table page 9 of 9.

ATC-2 class	EPLONTERSEN	INOTERSEN	Total Population
Decoded medication term	N=144	N=24	N=168
POTASSIUM CITRATE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
VISCOELASTIC SUBSTANCES	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
HYPROMELLOSE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)

TABLE 13.2: Safety incidence analysis: Concomitant medication by ATC-2 and decoded term - Safety Set

Table page 1 of 17.

ATC-2 class	EPLONTERSEN N=144	INOTERSEN N=24	Total Population N=168
Decoded medication term			
Any medication	144 (100.0%)	24 (100.0%)	168 (100.0%)
OTHER ANTIEPILEPTICS	64 (44.4%)	13 (54.2%)	77 (45.8%)
GABAPENTIN	32 (22.2%)	7 (29.2%)	39 (23.2%)
PREGABALIN	30 (20.8%)	6 (25.0%)	36 (21.4%)
TOPIRAMATE	1 (0.7%)	1 (4.2%)	2 (1.2%)
ACETAZOLAMIDE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
CANNABIDIOL	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
ANTIBIOTICS	28 (19.4%)	7 (29.2%)	35 (20.8%)
CIPROFLOXACIN	16 (11.1%)	2 (8.3%)	18 (10.7%)
CEFUROXIME	5 (3.5%)	2 (8.3%)	7 (4.2%)
CLINDAMYCIN	2 (1.4%)	2 (8.3%)	4 (2.4%)
NORFLOXACIN	1 (0.7%)	1 (4.2%)	2 (1.2%)
BENZATHINE BENZYL PENICILLIN	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
NEOMYCIN	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
NEOMYCIN SULFATE; TYROTHRIN	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
NYSTATIN	0	1 (4.2%)	1 (0.6%)
RIFAMYCIN SODIUM	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
RIFAXIMIN	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
TOBRAMYCIN	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
BENZODIAZEPINE DERIVATIVES	25 (17.4%)	6 (25.0%)	31 (18.5%)
CLONAZEPAM	18 (12.5%)	2 (8.3%)	20 (11.9%)
DIAZEPAM	4 (2.8%)	2 (8.3%)	6 (3.6%)
MIDAZOLAM	3 (2.1%)	1 (4.2%)	4 (2.4%)
LORAZEPAM	2 (1.4%)	1 (4.2%)	3 (1.8%)
CORTICOSTEROIDS	25 (17.4%)	4 (16.7%)	29 (17.3%)
DEXAMETHASONE	11 (7.6%)	1 (4.2%)	12 (7.1%)
FLUTICASONE PROPIONATE	4 (2.8%)	0	4 (2.4%)
MOMETASONE FUROATE	3 (2.1%)	0	3 (1.8%)
BETAMETHASONE VALERATE	1 (0.7%)	1 (4.2%)	2 (1.2%)
MOMETASONE	1 (0.7%)	1 (4.2%)	2 (1.2%)
TRIAMCINOLONE	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
TRIAMCINOLONE ACETONIDE	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
BETAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
FLUTICASONE	0	1 (4.2%)	1 (0.6%)

TABLE 13.2: Safety incidence analysis: Concomitant medication by ATC-2 and decoded term - Safety Set

Table page 2 of 17.

ATC-2 class	EPLONTERSEN N=144	INOTERSEN N=24	Total Population N=168
Decoded medication term			
PREDNISOLONE ACETATE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
TRIAMCINOLONE HEXACETONIDE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
CORTICOSTEROIDS, PLAIN	23 (16.0%)	2 (8.3%)	25 (14.9%)
PREDNISONE	13 (9.0%)	1 (4.2%)	14 (8.3%)
FLUDROCORTISONE ACETATE	6 (4.2%)	1 (4.2%)	7 (4.2%)
FLUDROCORTISONE	3 (2.1%)	0	3 (1.8%)
CORTISONE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
OTHER DERMATOLOGICALS	21 (14.6%)	4 (16.7%)	25 (14.9%)
DICLOFENAC	6 (4.2%)	3 (12.5%)	9 (5.4%)
DICLOFENAC SODIUM	7 (4.9%)	1 (4.2%)	8 (4.8%)
ASCORBIC ACID	5 (3.5%)	0	5 (3.0%)
AMINO BENZOIC ACID; CALCIUM PANTOTHENATE; CYSTINE; KERATIN; SACCHAROMYCES	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
CEREVISIAE; THIAMINE MONONITRATE			
BIOTIN; CHROMIUM; PYRIDOXINE HYDROCHLORIDE; SELENIUM; ZINC	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
MINOXIDIL	0	1 (4.2%)	1 (0.6%)
PROPOLIS	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
PYRIDOXINE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
OTHER ANTI-ACNE PREPARATIONS FOR TOPICAL USE	20 (13.9%)	4 (16.7%)	24 (14.3%)
IBUPROFEN	20 (13.9%)	4 (16.7%)	24 (14.3%)
MULTIVITAMINS, OTHER COMBINATIONS	17 (11.8%)	5 (20.8%)	22 (13.1%)
MINERALS NOS; VITAMINS NOS	17 (11.8%)	5 (20.8%)	22 (13.1%)
OTHER ANALGESICS AND ANTIPYRETICS	19 (13.2%)	2 (8.3%)	21 (12.5%)
DULOXETINE	10 (6.9%)	1 (4.2%)	11 (6.5%)
AMITRIPTYLINE HYDROCHLORIDE	5 (3.5%)	1 (4.2%)	6 (3.6%)
AMITRIPTYLINE	4 (2.8%)	0	4 (2.4%)
DULOXETINE HYDROCHLORIDE	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
ANTIEMETICS AND ANTINAUSEANTS	17 (11.8%)	3 (12.5%)	20 (11.9%)
METOCLOPRAMIDE	13 (9.0%)	3 (12.5%)	16 (9.5%)
METOCLOPRAMIDE HYDROCHLORIDE	6 (4.2%)	0	6 (3.6%)
OTHER NERVOUS SYSTEM DRUGS	15 (10.4%)	4 (16.7%)	19 (11.3%)
MECOBALAMIN	7 (4.9%)	1 (4.2%)	8 (4.8%)
VITAMIN B12 NOS	6 (4.2%)	2 (8.3%)	8 (4.8%)
TAFAMIDIS	2 (1.4%)	2 (8.3%)	4 (2.4%)
OTHER NERVOUS SYSTEM DRUGS	0	1 (4.2%)	1 (0.6%)
ENEMAS	16 (11.1%)	2 (8.3%)	18 (10.7%)

TABLE 13.2: Safety incidence analysis: Concomitant medication by ATC-2 and decoded term - Safety Set

Table page 3 of 17.

ATC-2 class	EPLONTERSEN	INOTERSEN	Total Population
Decoded medication term	N=144	N=24	N=168
SODIUM CHLORIDE	13 (9.0%)	2 (8.3%)	15 (8.9%)
BISACODYL	3 (2.1%)	0	3 (1.8%)
DOCUSATE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
DOCUSATE SODIUM	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
GLYCEROL	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
MAGNESIUM CITRATE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
COMBINATIONS OF VITAMINS	14 (9.7%)	3 (12.5%)	17 (10.1%)
VITAMINS NOS	14 (9.7%)	3 (12.5%)	17 (10.1%)
SELECTIVE SEROTONIN REUPTAKE INHIBITORS	11 (7.6%)	5 (20.8%)	16 (9.5%)
ESCITALOPRAM	5 (3.5%)	1 (4.2%)	6 (3.6%)
FLUOXETINE	2 (1.4%)	2 (8.3%)	4 (2.4%)
SERTRALINE	3 (2.1%)	1 (4.2%)	4 (2.4%)
FLUOXETINE HYDROCHLORIDE	1 (0.7%)	1 (4.2%)	2 (1.2%)
ESCITALOPRAM OXALATE	0	1 (4.2%)	1 (0.6%)
SERTRALINE HYDROCHLORIDE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
CORTICOSTEROIDS ACTING LOCALLY	12 (8.3%)	3 (12.5%)	15 (8.9%)
BETAMETHASONE	5 (3.5%)	2 (8.3%)	7 (4.2%)
HYDROCORTISONE	5 (3.5%)	0	5 (3.0%)
PREDNISOLONE	3 (2.1%)	1 (4.2%)	4 (2.4%)
AMINO ACIDS AND DERIVATIVES	11 (7.6%)	2 (8.3%)	13 (7.7%)
ACETYLCYSTEINE	10 (6.9%)	2 (8.3%)	12 (7.1%)
ARGININE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
LEVOGLUTAMIDE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
DRUGS USED IN ERECTILE DYSFUNCTION	11 (7.6%)	2 (8.3%)	13 (7.7%)
TADALAFIL	6 (4.2%)	2 (8.3%)	8 (4.8%)
SILDENAFIL	5 (3.5%)	0	5 (3.0%)
OTHER ANTIMIGRAINE PREPARATIONS	9 (6.3%)	4 (16.7%)	13 (7.7%)
METOPROLOL SUCCINATE	4 (2.8%)	2 (8.3%)	6 (3.6%)
METOPROLOL	4 (2.8%)	1 (4.2%)	5 (3.0%)
METOPROLOL TARTRATE	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
TIMOLOL	0	1 (4.2%)	1 (0.6%)
PLATELET AGGREGATION INHIBITORS EXCL. HEPARIN	7 (4.9%)	6 (25.0%)	13 (7.7%)
ACETYLSALICYLIC ACID	7 (4.9%)	6 (25.0%)	13 (7.7%)
SELECTIVE BETA-2-ADRENORECEPTOR AGONISTS	11 (7.6%)	0	11 (6.5%)

TABLE 13.2: Safety incidence analysis: Concomitant medication by ATC-2 and decoded term - Safety Set

Table page 4 of 17.

ATC-2 class	EPLONTERSEN N=144	INOTERSEN N=24	Total Population N=168
Decoded medication term			
SALBUTAMOL	7 (4.9%)	0	7 (4.2%)
TERBUTALINE SULFATE	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
FENOTEROL	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
HEXOPRENALINE SULFATE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
SALBUTAMOL SULFATE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
ANTIARRHYTHMICS, CLASS IB	7 (4.9%)	3 (12.5%)	10 (6.0%)
LIDOCAINE	7 (4.9%)	2 (8.3%)	9 (5.4%)
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	0	1 (4.2%)	1 (0.6%)
MACROLIDES	9 (6.3%)	1 (4.2%)	10 (6.0%)
AZITHROMYCIN	7 (4.9%)	1 (4.2%)	8 (4.8%)
CLARITHROMYCIN	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
OTHER ANTIHISTAMINES FOR SYSTEMIC USE	7 (4.9%)	3 (12.5%)	10 (6.0%)
LORATADINE	5 (3.5%)	3 (12.5%)	8 (4.8%)
DESLOMATADINE	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
FEXOFENADINE;PSEUDOPHEDRINE HYDROCHLORIDE	0	1 (4.2%)	1 (0.6%)
PIPERAZINE DERIVATIVES	7 (4.9%)	3 (12.5%)	10 (6.0%)
CETIRIZINE	4 (2.8%)	2 (8.3%)	6 (3.6%)
CETIRIZINE HYDROCHLORIDE	0	2 (8.3%)	2 (1.2%)
LEVOCETIRIZINE	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
LEVOCETIRIZINE DIHYDROCHLORIDE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
ANTIINFLAMMATORY PREPARATIONS, NON-STERIODS FOR TOPICAL USE	8 (5.6%)	1 (4.2%)	9 (5.4%)
MELOXICAM	3 (2.1%)	1 (4.2%)	4 (2.4%)
KETOROLAC TROMETHAMINE	3 (2.1%)	0	3 (1.8%)
DEKETOPIROFEN	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
DEKETOPIROFEN TROMETAMOL	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
KETOROLAC	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
ANTIVERTIGO PREPARATIONS	9 (6.3%)	0	9 (5.4%)
DIMENHYDRINATE	3 (2.1%)	0	3 (1.8%)
MECLOZINE	3 (2.1%)	0	3 (1.8%)
ANTIVERTIGO PREPARATIONS	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
FLUNARIZINE DIHYDROCHLORIDE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
ISOPRENALINE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
OTHER OPHTHALMOLOGICALS	8 (5.6%)	1 (4.2%)	9 (5.4%)
CYANOCOBALAMIN	3 (2.1%)	1 (4.2%)	4 (2.4%)

TABLE 13.2: Safety incidence analysis: Concomitant medication by ATC-2 and decoded term - Safety Set

Table page 5 of 17.

ATC-2 class	EPLONTERSEN	INOTERSEN	Total Population
Decoded medication term	N=144	N=24	N=168
ADENOSINE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
CARMELLOSE SODIUM;GLYCEROL	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
CICLOSPORIN	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
MACROGOL	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
POTASSIUM;SODIUM PHOSPHATE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
PROPYLENE GLYCOL	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
RIBOFLAVIN	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
SOLUTIONS AFFECTING THE ELECTROLYTE BALANCE	7 (4.9%)	2 (8.3%)	9 (5.4%)
POTASSIUM CHLORIDE	6 (4.2%)	2 (8.3%)	8 (4.8%)
ELECTROLYTES NOS	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
GLUCOSE;SODIUM CHLORIDE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
COXIBS	7 (4.9%)	1 (4.2%)	8 (4.8%)
CELECOXIB	7 (4.9%)	1 (4.2%)	8 (4.8%)
FLUOROQUINOLONES	7 (4.9%)	1 (4.2%)	8 (4.8%)
LEVOFLOXACIN	5 (3.5%)	1 (4.2%)	6 (3.6%)
MOXIFLOXACIN	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
OTHER AGENTS FOR TREATMENT OF HEMORRHOIDS AND ANAL FISSURES FOR TOPICAL USE	7 (4.9%)	1 (4.2%)	8 (4.8%)
HYALURONATE SODIUM	4 (2.8%)	1 (4.2%)	5 (3.0%)
PHENYLEPHRINE	1 (0.7%)	1 (4.2%)	2 (1.2%)
ESCHERICHIA COLI	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
HYALURONIC ACID	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
OTHER CARDIAC PREPARATIONS	7 (4.9%)	1 (4.2%)	8 (4.8%)
UBIDECARENONE	6 (4.2%)	1 (4.2%)	7 (4.2%)
EMPAGLIFLOZIN	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
NICOTINAMIDE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
OTHER CICATRIZANTS	6 (4.2%)	2 (8.3%)	8 (4.8%)
CARMELLOSE SODIUM	5 (3.5%)	1 (4.2%)	6 (3.6%)
CARMELLOSE	0	1 (4.2%)	1 (0.6%)
PANTOTHENIC ACID	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
OTHER TOPICAL PRODUCTS FOR JOINT AND MUSCULAR PAIN	6 (4.2%)	2 (8.3%)	8 (4.8%)
FOLIC ACID	4 (2.8%)	2 (8.3%)	6 (3.6%)
CHONDROITIN;GLUCOSAMINE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
GLUCOSAMINE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
UNSPECIFIED HERBAL AND TRADITIONAL MEDICINE	8 (5.6%)	0	8 (4.8%)

TABLE 13.2: Safety incidence analysis: Concomitant medication by ATC-2 and decoded term - Safety Set

Table page 6 of 17.

ATC-2 class	EPLONTERSEN N=144	INOTERSEN N=24	Total Population N=168
Decoded medication term			
CAMELLIA SINENSIS EXTRACT	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
CURCUMA LONGA EXTRACT	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
D-MANNOSE;VACCINIUM MACROCARPON	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
MIKANIA GLOMERATA	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
RETINOL;SELENIUM;VACCINIUM MACROCARPON;ZINC	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
SENNA ALEXANDRINA	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
STERCULIA URENS	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
STERCULIA URENS GUM	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
ANTIPRURITICS, INCL. ANTIHISTAMINES, ANESTHETICS, ETC.	7 (4.9%)	0	7 (4.2%)
DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE	4 (2.8%)	0	4 (2.4%)
DIPHENHYDRAMINE	3 (2.1%)	0	3 (1.8%)
PROMETHAZINE	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
CORTICOSTEROIDS, POTENT (GROUP III)	6 (4.2%)	1 (4.2%)	7 (4.2%)
BUDESONIDE	3 (2.1%)	0	3 (1.8%)
METHYLPREDNISOLONE	1 (0.7%)	1 (4.2%)	2 (1.2%)
FLUOCINOLONE ACETONIDE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
FLUOCINONIDE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
OSMOTICALLY ACTING LAXATIVES	7 (4.9%)	0	7 (4.2%)
MAGNESIUM HYDROXIDE	3 (2.1%)	0	3 (1.8%)
MAGNESIUM OXIDE	3 (2.1%)	0	3 (1.8%)
LACTULOSE	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
OTHER ANXIOLYTICS	6 (4.2%)	1 (4.2%)	7 (4.2%)
PAROXETINE HYDROCHLORIDE	4 (2.8%)	0	4 (2.4%)
VENLAFAXINE	1 (0.7%)	1 (4.2%)	2 (1.2%)
PAROXETINE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
PROPIONIC ACID DERIVATIVES	6 (4.2%)	1 (4.2%)	7 (4.2%)
KETOPROFEN	3 (2.1%)	1 (4.2%)	4 (2.4%)
FLURBIPROFEN	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
KETOPROFEN LYSINE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
NAPROXEN SODIUM	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
CARBOXAMIDE DERIVATIVES	6 (4.2%)	0	6 (3.6%)
OXCARBAZEPINE	5 (3.5%)	0	5 (3.0%)
CARBAMAZEPINE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
IMIDAZOLE DERIVATIVES	5 (3.5%)	1 (4.2%)	6 (3.6%)

TABLE 13.2: Safety incidence analysis: Concomitant medication by ATC-2 and decoded term - Safety Set

Table page 7 of 17.

ATC-2 class	EPLONTERSEN	INOTERSEN	Total Population
Decoded medication term	N=144	N=24	N=168
KETOCONAZOLE	3 (2.1%)	0	3 (1.8%)
ISOCONAZOLE NITRATE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
MICONAZOLE NITRATE	0	1 (4.2%)	1 (0.6%)
ORNIDAZOLE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
OTHER ANTIEMETICS	6 (4.2%)	0	6 (3.6%)
HYOSCINE	5 (3.5%)	0	5 (3.0%)
HYOSCINE HYDROBROMIDE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
HYOSCINE;METAMIZOLE SODIUM	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
LEVOSULPIRIDE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
OTHER CHEMOTHERAPEUTICS	6 (4.2%)	0	6 (3.6%)
METRONIDAZOLE	6 (4.2%)	0	6 (3.6%)
PHENYLPIPERIDINE DERIVATIVES	5 (3.5%)	1 (4.2%)	6 (3.6%)
FENTANYL	5 (3.5%)	1 (4.2%)	6 (3.6%)
TETRACYCLINE AND DERIVATIVES	6 (4.2%)	0	6 (3.6%)
DOXYCYCLINE	3 (2.1%)	0	3 (1.8%)
TETRACYCLINE	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
MINOCYCLINE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
TETRACYCLINE HYDROCHLORIDE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
ANTIINFLAMMATORY PRODUCTS FOR VAGINAL ADMINISTRATION	4 (2.8%)	1 (4.2%)	5 (3.0%)
NAPROXEN	4 (2.8%)	1 (4.2%)	5 (3.0%)
AVERMECTINES	4 (2.8%)	1 (4.2%)	5 (3.0%)
IVERMECTIN	4 (2.8%)	1 (4.2%)	5 (3.0%)
CORTICOSTEROIDS AND ANTIINFECTIVES IN COMBINATION	4 (2.8%)	1 (4.2%)	5 (3.0%)
BETAMETHASONE DIPROPIONATE;GENTAMICIN SULFATE	0	1 (4.2%)	1 (0.6%)
BETAMETHASONE;CHLORAMPHENICOL	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
DEXAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE;MOXIFLOXACIN HYDROCHLORIDE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
DEXAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE;NEOMYCIN SULFATE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
DEXAMETHASONE;GENTAMICIN SULFATE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
HERBAL CHOLAGOGUES AND CHOLERETICS	4 (2.8%)	1 (4.2%)	5 (3.0%)
CURCUMA LONGA	4 (2.8%)	1 (4.2%)	5 (3.0%)
MUCOLYTICS	4 (2.8%)	1 (4.2%)	5 (3.0%)
AMBROXOL HYDROCHLORIDE	3 (2.1%)	0	3 (1.8%)
AMBROXOL	1 (0.7%)	1 (4.2%)	2 (1.2%)
OTHER ANTIBIOTICS FOR TOPICAL USE	4 (2.8%)	1 (4.2%)	5 (3.0%)

TABLE 13.2: Safety incidence analysis: Concomitant medication by ATC-2 and decoded term - Safety Set

Table page 8 of 17.

ATC-2 class	EPLONTERSEN	INOTERSEN	Total Population
Decoded medication term	N=144	N=24	N=168
BACITRACIN	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
BACITRACIN;NEOMYCIN	1 (0.7%)	1 (4.2%)	2 (1.2%)
BACITRACIN ZINC;NEOMYCIN SULFATE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
OTHER ANTIINFLAMMATORY AND ANTIRHEUMATIC AGENTS, NON-STEROIDS	3 (2.1%)	2 (8.3%)	5 (3.0%)
NIMESULIDE	1 (0.7%)	2 (8.3%)	3 (1.8%)
CHONDROITIN	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
GELATINE HYDROLYSATE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
PROSTAGLANDINS	4 (2.8%)	1 (4.2%)	5 (3.0%)
ALPROSTADIL	4 (2.8%)	1 (4.2%)	5 (3.0%)
TESTOSTERONE-5-ALPHA REDUCTASE INHIBITORS	4 (2.8%)	1 (4.2%)	5 (3.0%)
FINASTERIDE	3 (2.1%)	0	3 (1.8%)
DUTASTERIDE	1 (0.7%)	1 (4.2%)	2 (1.2%)
VARIOUS ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM PRODUCTS	4 (2.8%)	1 (4.2%)	5 (3.0%)
PROBIOTICS NOS	4 (2.8%)	1 (4.2%)	5 (3.0%)
FIBRE, DIETARY	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
ADRENERGIC AND DOPAMINERGIC AGENTS	4 (2.8%)	0	4 (2.4%)
RACECADOTRIL	4 (2.8%)	0	4 (2.4%)
ANTIINFECTIVES	4 (2.8%)	0	4 (2.4%)
CETYLPYRIDINIUM CHLORIDE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
CHLORHEXIDINE GLUCONATE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
HYALURONIDASE;LIDOCAINE HYDROCHLORIDE;NEOMYCIN SULFATE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
NITROFURAL	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
CORTICOSTEROIDS, VERY POTENT (GROUP IV)	3 (2.1%)	1 (4.2%)	4 (2.4%)
CLOBETASOL	1 (0.7%)	1 (4.2%)	2 (1.2%)
CLOBETASOL PROPIONATE	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
ELECTROLYTE SOLUTIONS	4 (2.8%)	0	4 (2.4%)
CALCIUM GLUCONATE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
CHROMIC CHLORIDE;COPPER SULFATE PENTAHYDRATE;MANGANESE SULFATE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
MONOHYDRATE;ZINC SULFATE HEPTAHYDRATE			
MAGNESIUM CHLORIDE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
MANGANESE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
LOCAL ANESTHETICS	3 (2.1%)	1 (4.2%)	4 (2.4%)
BUPIVACAINE	2 (1.4%)	1 (4.2%)	3 (1.8%)
OXETACAINE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
OTHER AMINOGLYCOSIDES	3 (2.1%)	1 (4.2%)	4 (2.4%)

TABLE 13.2: Safety incidence analysis: Concomitant medication by ATC-2 and decoded term - Safety Set

Table page 9 of 17.

ATC-2 class	EPLONTERSEN N=144	INOTERSEN N=24	Total Population N=168
Decoded medication term			
GENTAMICIN	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
GENTAMICIN SULFATE	1 (0.7%)	1 (4.2%)	2 (1.2%)
OTHER ANTIFUNGALS FOR TOPICAL USE	3 (2.1%)	1 (4.2%)	4 (2.4%)
UREA	2 (1.4%)	1 (4.2%)	3 (1.8%)
SALICYLIC ACID	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
OTHER LIPID MODIFYING AGENTS	3 (2.1%)	1 (4.2%)	4 (2.4%)
OMEGA-3 FATTY ACIDS	3 (2.1%)	1 (4.2%)	4 (2.4%)
PROGESTOGENS AND ESTROGENS, SEQUENTIAL PREPARATIONS	1 (0.7%)	3 (12.5%)	4 (2.4%)
ETHINYLESTRADIOL;GESTODENE	1 (0.7%)	3 (12.5%)	4 (2.4%)
AMINOALKYL ETHERS	3 (2.1%)	0	3 (1.8%)
TRIMETHOBENZAMIDE HYDROCHLORIDE	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
CLEMASTINE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
TRIMETHOBENZAMIDE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
ANTIALLERGIC AGENTS, EXCL. CORTICOSTEROIDS	3 (2.1%)	0	3 (1.8%)
KETOTIFEN	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
OLOPATADINE HYDROCHLORIDE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
ANTIINFECTIVES FOR TREATMENT OF ACNE	3 (2.1%)	0	3 (1.8%)
ERYTHROMYCIN	3 (2.1%)	0	3 (1.8%)
APPETITE STIMULANTS	2 (1.4%)	1 (4.2%)	3 (1.8%)
CANNABINOIDS NOS	1 (0.7%)	1 (4.2%)	2 (1.2%)
DRONABINOL	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
COD-LIVER OIL OINTMENTS	3 (2.1%)	0	3 (1.8%)
FISH OIL	3 (2.1%)	0	3 (1.8%)
DERMATOLOGICALS	3 (2.1%)	0	3 (1.8%)
DIOSMECTITE	3 (2.1%)	0	3 (1.8%)
DRUGS USED IN NICOTINE DEPENDENCE	1 (0.7%)	2 (8.3%)	3 (1.8%)
BUPROPION	1 (0.7%)	1 (4.2%)	2 (1.2%)
BUPROPION HYDROCHLORIDE	0	1 (4.2%)	1 (0.6%)
DRUGS USED IN OPIOID DEPENDENCE	3 (2.1%)	0	3 (1.8%)
METHADONE	3 (2.1%)	0	3 (1.8%)
BUPRENORPHINE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
HEPARINS OR HEPARINOIDS FOR TOPICAL USE	3 (2.1%)	0	3 (1.8%)
HEPARIN	3 (2.1%)	0	3 (1.8%)
HERBAL ANTI Obesity PREPARATIONS	3 (2.1%)	0	3 (1.8%)

TABLE 13.2: Safety incidence analysis: Concomitant medication by ATC-2 and decoded term - Safety Set

Table page 10 of 17.

ATC-2 class	EPLONTERSEN	INOTERSEN	Total Population
Decoded medication term	N=144	N=24	N=168
CAMELLIA SINENSIS	3 (2.1%)	0	3 (1.8%)
HERBAL DIGESTIVES, OTHER	2 (1.4%)	1 (4.2%)	3 (1.8%)
SILYBUM MARIANUM	1 (0.7%)	1 (4.2%)	2 (1.2%)
ZINGIBER OFFICINALE ROOT	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
LOCAL HEMOSTATICS	3 (2.1%)	0	3 (1.8%)
COLLAGEN	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
EPINEPHRINE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
MAGNESIUM	3 (2.1%)	0	3 (1.8%)
MAGNESIUM SULFATE	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
MAGNESIUM;PYRIDOXINE HYDROCHLORIDE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
MEDICATED DRESSINGS WITH ANTIINFECTIVES	3 (2.1%)	0	3 (1.8%)
FUSIDIC ACID	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
FUSIDATE SODIUM	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
NATURAL AND SEMISYNTHETIC ESTROGENS, PLAIN	3 (2.1%)	0	3 (1.8%)
ESTRADIOL	3 (2.1%)	0	3 (1.8%)
NON-SELECTIVE MONOAMINE REUPTAKE INHIBITORS	3 (2.1%)	0	3 (1.8%)
IMIPRAMINE HYDROCHLORIDE	3 (2.1%)	0	3 (1.8%)
NUCLEOSIDES AND NUCLEOTIDES EXCL. REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS	3 (2.1%)	0	3 (1.8%)
ACICLOVIR	3 (2.1%)	0	3 (1.8%)
OTHER ANTIALLERGICS	1 (0.7%)	2 (8.3%)	3 (1.8%)
BILASTINE	1 (0.7%)	2 (8.3%)	3 (1.8%)
OTHER GYNECOLOGICALS	2 (1.4%)	1 (4.2%)	3 (1.8%)
CARBOMER	2 (1.4%)	1 (4.2%)	3 (1.8%)
OTHER IRRIGATING SOLUTIONS	3 (2.1%)	0	3 (1.8%)
GLUCOSE	3 (2.1%)	0	3 (1.8%)
OTHER NASAL PREPARATIONS	3 (2.1%)	0	3 (1.8%)
IPRATROPIUM	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
IPRATROPIUM BROMIDE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
MUPIROCI	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
PHENOTHIAZINES WITH PIPERAZINE STRUCTURE	3 (2.1%)	0	3 (1.8%)
PROCHLORPERAZINE	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
PROCHLORPERAZINE MALEATE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
PROCHLORPERAZINE MESILATE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
SUBSTITUTED ALKYLAMINES	3 (2.1%)	0	3 (1.8%)

TABLE 13.2: Safety incidence analysis: Concomitant medication by ATC-2 and decoded term - Safety Set

Table page 11 of 17.

ATC-2 class	EPLONTERSEN	INOTERSEN	Total Population
Decoded medication term	N=144	N=24	N=168
DEXCHLORPHENIRAMINE MALEATE	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
PHENIRAMINE MALEATE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
TRIAZOLE AND TETRAZOLE DERIVATIVES	1 (0.7%)	2 (8.3%)	3 (1.8%)
FLUCONAZOLE	1 (0.7%)	2 (8.3%)	3 (1.8%)
ZINC	3 (2.1%)	0	3 (1.8%)
ZINC	3 (2.1%)	0	3 (1.8%)
ALPHA-ADRENORECEPTOR ANTAGONISTS	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
DOXAZOSIN MESILATE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
TERAZOSIN	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
ANTACIDS WITH SODIUM BICARBONATE	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
SODIUM BICARBONATE	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
BENZOTHIAZEPINE DERIVATIVES	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
DILTIAZEM	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
DILTIAZEM HYDROCHLORIDE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
CALCINEURIN INHIBITORS	1 (0.7%)	1 (4.2%)	2 (1.2%)
TACROLIMUS	0	1 (4.2%)	1 (0.6%)
TACROLIMUS MONOHYDRATE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
CENTRALLY ACTING SYMPATHOMIMETICS	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
AMFETAMINE ASPARTATE;AMFETAMINE SULFATE;DEXAMFETAMINE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
SACCHARATE;DEXAMFETAMINE SULFATE			
AMFETAMINE;DEXAMFETAMINE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
GENERAL NUTRIENTS	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
NUTRIENTS NOS	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
GLUCOCORTICOIDS	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
BETAMETHASONE DIPROPIONATE;BETAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
FLUTICASONE FUROATE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
GLYCOPEPTIDE ANTIBACTERIALS	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
VANCOMYCIN	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
HOMEOPATHIC PREPARATION	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
ESTRIOL	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
HOMEOPATHIC PREPARATION	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
MUSCLE RELAXANTS	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
GLYCERYL TRINITRATE	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
OPIUM ALKALOIDS AND DERIVATIVES	1 (0.7%)	1 (4.2%)	2 (1.2%)
CODEINE PHOSPHATE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)

TABLE 13.2: Safety incidence analysis: Concomitant medication by ATC-2 and decoded term - Safety Set

Table page 12 of 17.

ATC-2 class	EPLONTERSEN N=144	INOTERSEN N=24	Total Population N=168
Decoded medication term			
DIHYDROCODEINE	0	1 (4.2%)	1 (0.6%)
OTHER ANTITHYROID PREPARATIONS	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
PROPRANOLOL HYDROCHLORIDE	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
OTHER ANTIVIRALS	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
LYSOZYME	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
LYSOZYME HYDROCHLORIDE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
OTHER CARDIAC STIMULANTS	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
ATROPINE SULFATE	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
OTHER COLD PREPARATIONS	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
CHLORPHENAMINE MALEATE;PARACETAMOL;PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
CHLORPHENAMINE;PARACETAMOL;PHENYLEPHRINE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
OTHER DRUGS FOR FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL DISORDERS	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
DIMETICONE	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
OTHER DRUGS FOR PEPTIC ULCER AND GASTRO-OESOPHAGEAL REFLUX DISEASE (GORD)	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
SUCRALFATE	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
OTHER LOCAL ANESTHETICS	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
CAPSAICIN	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
OTHER THERAPEUTIC PRODUCTS	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
CHLORPHENAMINE MALEATE;GLYCYRRHIZIC ACID;OROTIC ACID	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
HONEY;PROPOLIS	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
PARASYMPATHOMIMETICS	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
NEOSTIGMINE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
NEOSTIGMINE METILSULFATE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
PREGNEN (4) DERIVATIVES	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
MEDROXYPROGESTERONE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
PROGESTERONE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
PROGESTOGENS	1 (0.7%)	1 (4.2%)	2 (1.2%)
LEVONORGESTREL	1 (0.7%)	1 (4.2%)	2 (1.2%)
SCLEROSING AGENTS FOR LOCAL INJECTION	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
IODINE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
PHENOL	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
TESTS FOR PANCREATIC FUNCTION	1 (0.7%)	1 (4.2%)	2 (1.2%)
FLUORESCEIN	1 (0.7%)	1 (4.2%)	2 (1.2%)
VISCOELASTIC SUBSTANCES	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)

TABLE 13.2: Safety incidence analysis: Concomitant medication by ATC-2 and decoded term - Safety Set

Table page 13 of 17.

ATC-2 class	EPLONTERSEN	INOTERSEN	Total Population
Decoded medication term	N=144	N=24	N=168
HYPROMELLOSE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
METHYLCELLULOSE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
VITAMIN B1 IN COMBINATION WITH VITAMIN B6 AND/OR VITAMIN B12	2 (1.4%)	0	2 (1.2%)
CYANOCOBALAMIN;PYRIDOXINE HYDROCHLORIDE;THIAMINE HYDROCHLORIDE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
CYANOCOBALAMIN;PYRIDOXINE HYDROCHLORIDE;THIAMINE MONONITRATE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
ACETIC ACID DERIVATIVES AND RELATED SUBSTANCES	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
INDOMETACIN	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
AGENTS FOR DERMATITIS, EXCLUDING CORTICOSTEROIDS	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
DAPSONE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
ALL OTHER THERAPEUTIC PRODUCTS	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
ALL OTHER THERAPEUTIC PRODUCTS	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
AMINOQUINOLINES	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
HYDROXYCHLOROQUINE SULFATE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
ANTACIDS, OTHER COMBINATIONS	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
CALCIUM CARBONATE;MAGNESIUM CARBONATE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
ANTIFUNGALS FOR SYSTEMIC USE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
TERBINAFINE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
ANTINEOVASCULARISATION AGENTS	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
BEVACIZUMAB	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
ANTISEPTICS	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
POLIHESANIDE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
BELLADONNA ALKALOIDS, SEMISYNTHETIC, QUATERNARY AMMONIUM COMPOUNDS	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
ATROPINE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
BETA-LACTAMASE SENSITIVE PENICILLINS	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
BENZYL PENICILLIN	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
BILE ACID SEQUESTRANTS	0	1 (4.2%)	1 (0.6%)
COLESTYRAMINE	0	1 (4.2%)	1 (0.6%)
BILE AND LIVER THERAPY	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
CURCUMA LONGA;PIPERINE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
BISMUTH PREPARATIONS	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
BISMUTH SUBSALICYLATE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
BUTYROPHENONE DERIVATIVES	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
DROPERIDOL	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
CALCIUM	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)

TABLE 13.2: Safety incidence analysis: Concomitant medication by ATC-2 and decoded term - Safety Set

Table page 14 of 17.

ATC-2 class	EPLONTERSEN	INOTERSEN	Total Population
Decoded medication term	N=144	N=24	N=168
CALCIUM CARBONATE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
CALCIUM, COMBINATIONS WITH VITAMIN D AND/OR OTHER DRUGS	0	1 (4.2%)	1 (0.6%)
CALCIUM CARBONATE;VITAMIN D NOS	0	1 (4.2%)	1 (0.6%)
CORTICOSTEROIDS, COMBINATIONS FOR TREATMENT OF ACNE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
METHYLPREDNISOLONE ACETATE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
CORTICOSTEROIDS, MODERATELY POTENT (GROUP II)	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
HYDROCORTISONE BUTYRATE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
DIHYDROPYRIDINE DERIVATIVES	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
NIFEDIPINE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
DRUGS FOR TREATMENT OF HYPERKALEMIA AND HYPERPHOSPHATEMIA	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
ALUMINIUM HYDROXIDE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
EMOLLIENTS AND PROTECTIVES	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
EMOLLIENTS AND PROTECTIVES	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
ENZYMES	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
BROMELAINS	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
ESTERS OF AMINOBENZOIC ACID	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
OXYBUPROCAINE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
ESTROGENS	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
ETHINYLESTRADIOL	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
FATTY ACID DERIVATIVES	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
VALPROATE SEMISODIUM	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
FOLIC ACID ANALOGUES	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
METHOTREXATE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
HERBAL ANTIEMETICS, OTHER	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
ZINGIBER OFFICINALE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
HERBAL ANTIINFLAMMATORY AND ANTIRHEUMATIC REMEDIES	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
VACCINIUM MACROCARPON	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
HERBAL ANTISPASMODIC AGENTS, OTHER	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
GLYCYRRHIZA GLABRA	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
HERBAL CHOLESTEROL AND TRIGLYCERIDE REDUCERS	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
MONASCUS PURPUREUS	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
HERBAL REMEDIES FOR OBSTRUCTIVE AIRWAY DISEASES FOR SYSTEMIC USE, OTHER	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
PELARGONIUM SIDOIDES	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
I.V. SOLUTION ADDITIVES	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)

TABLE 13.2: Safety incidence analysis: Concomitant medication by ATC-2 and decoded term - Safety Set

Table page 15 of 17.

ATC-2 class	EPLONTERSEN	INOTERSEN	Total Population
Decoded medication term	N=144	N=24	N=168
SELENIUM	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
IMIDAZOLE AND TRIAZOLE DERIVATIVES	0	1 (4.2%)	1 (0.6%)
CLOTRIMAZOLE	0	1 (4.2%)	1 (0.6%)
INVESTIGATIONAL DRUG	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
NIRMATRELVIR	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
IRON BIVALENT, ORAL PREPARATIONS	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
IRON	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
IRON, PARENTERAL PREPARATIONS	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
IRON DEXTRAN	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
MEDICATED SHAMPOOS	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
SULFACETAMIDE SODIUM	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
NERVOUS SYSTEM	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
CRATAEGUS LAEVIGATA;PASSIFLORA INCARNATA;SALIX ALBA	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
NICOTINIC ACID AND DERIVATIVES	0	1 (4.2%)	1 (0.6%)
NICOTINIC ACID	0	1 (4.2%)	1 (0.6%)
OTHER AGENTS FOR LOCAL ORAL TREATMENT	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
BENZYLAMINE HYDROCHLORIDE;CHLORHEXIDINE GLUCONATE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
OTHER ANTIDEPRESSANTS	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
LAMOTRIGINE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
OTHER ANTIDIARRHEALS	0	1 (4.2%)	1 (0.6%)
PLANTAGO PSYLLIUM	0	1 (4.2%)	1 (0.6%)
OTHER ANTIINFECTIVES AND ANTISEPTICS	0	1 (4.2%)	1 (0.6%)
LACTOBACILLUS ACIDOPHILUS	0	1 (4.2%)	1 (0.6%)
OTHER ANTIPRURITICS	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
MENTHOL	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
OTHER ANTISEPTICS AND DISINFECTANTS	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
COPPER	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
OTHER COMBINATIONS OF NUTRIENTS	0	1 (4.2%)	1 (0.6%)
FATTY ACIDS NOS	0	1 (4.2%)	1 (0.6%)
OTHER DIAGNOSTIC AGENTS	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
FLUORESCEIN SODIUM	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
OTHER DRUGS USED IN BENIGN PROSTATIC HYPERTROPHY	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
SERENOA REPENS	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
OTHER HYPNOTICS AND SEDATIVES	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)

TABLE 13.2: Safety incidence analysis: Concomitant medication by ATC-2 and decoded term - Safety Set

Table page 16 of 17.

ATC-2 class	EPLONTERSEN	INOTERSEN	Total Population
Decoded medication term	N=144	N=24	N=168
DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE;IBUPROFEN	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
OTHER INTESTINAL ADSORBENTS	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
POVIDONE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
OTHER THROAT PREPARATIONS	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
ALPHA-AMYLASE SWINE PANCREAS	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
PHENOTHIAZINES WITH ALIPHATIC SIDE-CHAIN	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
CHLORPROMAZINE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
POTASSIUM	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
POTASSIUM	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
POTASSIUM PHOSPHATE DIBASIC;POTASSIUM PHOSPHATE MONOBASIC	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
PROGESTOGENS AND ESTROGENS, FIXED COMBINATIONS	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
ESTROGENS CONJUGATED;MEDROXYPROGESTERONE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
PROSTAGLANDIN ANALOGUES	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
BIMATOPROST	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
RETINOIDS FOR TOPICAL USE IN ACNE	0	1 (4.2%)	1 (0.6%)
RETINOL	0	1 (4.2%)	1 (0.6%)
RETINOIDS FOR TREATMENT OF ACNE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
ISOTRETINOIN	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
SALICYLIC ACID AND DERIVATIVES	0	1 (4.2%)	1 (0.6%)
ACETYLSALICYLATE LYSINE	0	1 (4.2%)	1 (0.6%)
SALT SOLUTIONS	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
CALCIUM CHLORIDE DIHYDRATE;MAGNESIUM CHLORIDE HEXAHYDRATE;POTASSIUM CHLORIDE;SODIUM ACETATE TRIHYDRATE;SODIUM CHLORIDE;SODIUM CITRATE DIHYDRATE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
SOFT PARAFFIN AND FAT PRODUCTS	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
PARAFFIN	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
SUBSTITUTED ETHYLENE DIAMINES	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
MEPYRAMINE MALEATE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
SULFONAMIDES	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
SULFAMETHOXAZOLE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
SYMPATHOMIMETICS EXCL. ANTIGLAUCOMA PREPARATIONS	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
IBOPAMINE HYDROCHLORIDE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
TETRACYCLINES	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
DOXYCYCLINE HYCLATE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
TONICS	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
PUNICA GRANATUM	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)

TABLE 13.2: Safety incidence analysis: Concomitant medication by ATC-2 and decoded term - Safety Set

Table page 17 of 17.

ATC-2 class	EPLONTERSEN	INOTERSEN	Total Population
Decoded medication term	N=144	N=24	N=168
URINARY CONCREMENT SOLVENTS	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
POTASSIUM CITRATE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
ZINC PRODUCTS	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
ZINC OXIDE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)

TABLE 11.1.6: Binary Outcome Analysis: Adverse Event leading to death - Safety Population
No events of this type occurred during the analyzed study period.