Table of contents

Page

6.1.1 Concizumab plasma concentration (ng/mL) - geometric mean plot - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311 5
6.1.2 Pre-dose free tissue factor pathway inhibitor (TFPI) concentration (ng/mL) - geometric mean plot - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311 6
6.1.3 Pre-dose thrombin peak (nmol/L) - geometric mean plot - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311 7
6.1.4 Pre-dose trough concizumab plasma concentration (ng/mL) - by haemophilia type - spaghetti plot - HAwI and HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311 8
6.1.5 Pre-dose trough concizumab plasma concentration (ng/mL) - by haemophilia type - descriptive statistics - HAwI and HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311 9
6.1.6 Concizumab plasma concentration (ng/mL) - 24-hour profile - by haemophilia type - baseline - geometric mean plot - HAwI and HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311 11
6.1.7 Concizumab plasma concentration (ng/mL) - 24-hour profile - by haemophilia type - week 24 - geometric mean plot - HAwI and HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311 12
6.1.8 Concizumab plasma concentration (ng/mL) - 24-hour profile - by haemophilia type - baseline and week 24 - descriptive statistics - HAwI and HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311 13
6.1.9 Pre-dose free tissue factor pathway inhibitor (TFPI) concentration (ng/mL) - by haemophilia type - geometric mean plot - HAwI and HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311 18
6.1.10 Pre-dose free tissue factor pathway inhibitor (TFPI) concentration (ng/mL) - by haemophilia type - descriptive statistics - HAwI and HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311 19
6.1.11 Free tissue factor pathway inhibitor (TFPI) concentration (ng/mL) - 24-hour profile - by haemophilia type - baseline - geometric mean plot - HAwI and HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311 21
6.1.12 Free tissue factor pathway inhibitor (TFPI) concentration (ng/mL) - 24-hour profile - by haemophilia type - week 24 - geometric mean plot - HAwI and HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311 22
6.1.13 Free tissue factor pathway inhibitor (TFPI) concentration (ng/mL) - 24-hour profile - by haemophilia type - baseline and week 24 - descriptive statistics - HAwI and HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311 23
6.1.14 Pre-dose thrombin peak (nmol/L) - by haemophilia type - geometric mean plot - HAwI and HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311 28
6.1.15 Pre-dose thrombin peak (nmol/L) - by haemophilia type - descriptive statistics - HAwI and HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311 29
6.1.16 Thrombin peak (nmol/L) - 24-hour profile - by haemophilia type - baseline - geometric mean plot - HAwI and HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311 31
6.1.17 Thrombin peak (nmol/L) - 24-hour profile - by haemophilia type - week 24 - geometric mean plot - HAwI and HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311 32
6.1.18 Thrombin peak (nmol/L) - 24-hour profile - by haemophilia type - baseline and week 24 - descriptive statistics - HAwI and HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311 33
6.1.19 Thrombin generation - thrombin lag time (min), velocity index (nM/min), endogenous thrombin potential, endogenous thrombin potential ratio and time to thrombin peak (min) - by haemophilia type - baseline and week 24 - descriptive statistics - HAwI and HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311 36

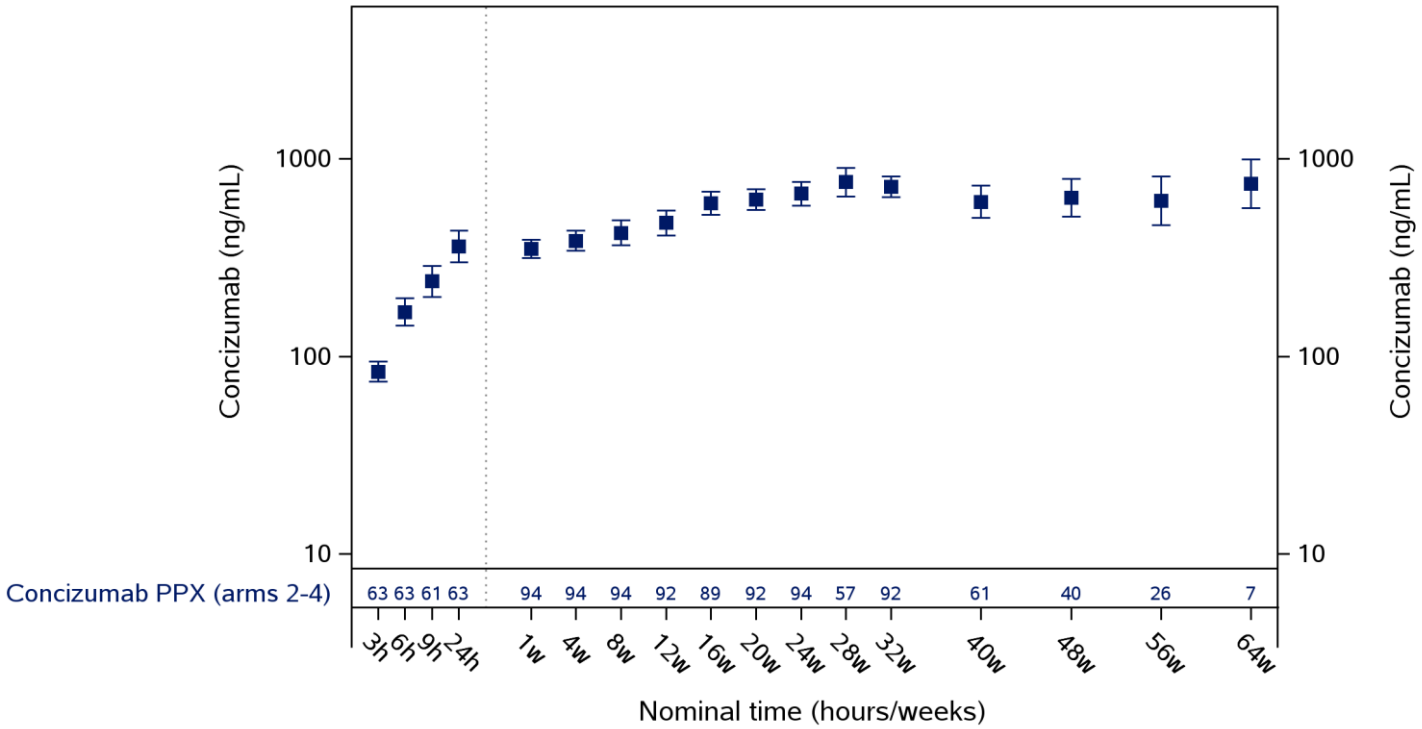
6.1.20 Maximum concizumab plasma concentration (ng/mL) - 24-hour profile - by haemophilia type - baseline and week 24 - descriptive statistics - HAwI and HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311 40
6.1.21 Area under the concizumab plasma concentration-time curve (AUC) (ng*hr/mL) - 24-hour profile - by haemophilia type - baseline and week 24 - descriptive statistics - HAwI and HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311 41
6.1.22 Ratio between maximum concizumab plasma concentration and pre-dose trough concizumab plasma concentration - 24-hour profile - by haemophilia type - week 24 - descriptive statistics - HAwI and HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311 42
6.1.23 Pre-dose trough concizumab plasma concentration (ng/mL) - by age group - spaghetti plot - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311 43
6.1.24 Pre-dose trough concizumab plasma concentration (ng/mL) - by age group - descriptive statistics - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311 44
6.1.25 Concizumab plasma concentration (ng/mL) - 24-hour profile - by age group - baseline - geometric mean plot - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311 46
6.1.26 Concizumab plasma concentration (ng/mL) - 24-hour profile - by age group - week 24 - geometric mean plot - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311 47
6.1.27 Concizumab plasma concentration (ng/mL) - 24-hour profile - by age group - baseline and week 24 - descriptive statistics - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311 48
6.1.28 Pre-dose free tissue factor pathway inhibitor (TFPI) concentration (ng/mL) - by age group - geometric mean plot - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311 53
6.1.29 Pre-dose free tissue factor pathway inhibitor (TFPI) concentration (ng/mL) - by age group - descriptive statistics - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311 54
6.1.30 Free tissue factor pathway inhibitor (TFPI) concentration (ng/mL) - 24-hour profile - by age group - baseline - geometric mean plot - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311 55
6.1.31 Free tissue factor pathway inhibitor (TFPI) concentration (ng/mL) - 24-hour profile - by age group - week 24 - geometric mean plot - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311 56
6.1.32 Free tissue factor pathway inhibitor (TFPI) concentration (ng/mL) - 24-hour profile - by age group - baseline and week 24 - descriptive statistics - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311 57
6.1.33 Pre-dose thrombin peak (nmol/L) - by age group - geometric mean plot - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311 62
6.1.34 Pre-dose thrombin peak (nmol/L) - by age group - descriptive statistics - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311 63
6.1.35 Thrombin peak (nmol/L) - 24-hour profile - by age group - baseline - geometric mean plot - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311 65
6.1.36 Thrombin peak (nmol/L) - 24-hour profile - by age group - week 24 - geometric mean plot - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311 66
6.1.37 Thrombin peak (nmol/L) - 24-hour profile - by age group - baseline and week 24 - descriptive statistics - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311 67
6.1.38 Thrombin generation - thrombin lag time (min), velocity index (nM/min), endogenous thrombin potential, endogenous thrombin potential ratio and time to thrombin peak (min) - by age group - baseline and week 24 - descriptive statistics - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311 70
6.1.39 Maximum concizumab plasma concentration (ng/mL) - 24-hour profile - by age group - baseline and week 24 - descriptive statistics - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311 74
6.1.40 Area under the concizumab plasma concentration-time curve (AUC) (ng*hr/mL) - 24-hour profile - by age group - baseline and week 24 - descriptive statistics - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311 75

6.1.41 Ratio between maximum concizumab plasma concentration and pre-dose trough concizumab plasma concentration - 24-hour profile - by age group - week 24 - descriptive statistics - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311 76
6.1.42 Pre-dose trough concizumab plasma concentration (ng/mL) - Japanese vs. non-Japanese - spaghetti plot - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311 77
6.1.43 Pre-dose trough concizumab plasma concentration (ng/mL) - Japanese vs. non-Japanese - descriptive statistics - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311 78
6.1.44 Concizumab plasma concentration (ng/mL) - 24-hour profile - Japanese vs. non-Japanese - baseline and week 24 - descriptive statistics - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311 80
6.1.45 Pre-dose free tissue factor pathway inhibitor (TFPI) concentration (ng/mL) - Japanese vs. non-Japanese - geometric mean plot - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311 85
6.1.46 Pre-dose free tissue factor pathway inhibitor (TFPI) concentration (ng/mL) - Japanese vs. non-Japanese - descriptive statistics - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311 86
6.1.47 Free tissue factor pathway inhibitor (TFPI) concentration (ng/mL) - 24-hour profile - Japanese vs. non-Japanese - baseline and week 24 - descriptive statistics - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311 88
6.1.48 Pre-dose thrombin peak (nmol/L) - Japanese vs. non-Japanese - geometric mean plot - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311 93
6.1.49 Pre-dose thrombin peak (nmol/L) - Japanese vs. non-Japanese - descriptive statistics - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311 94
6.1.50 Thrombin peak (nmol/L) - 24-hour profile - Japanese vs. non-Japanese - baseline and week 24 - descriptive statistics - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311 96
6.1.51 Thrombin generation - thrombin lag time (min), velocity index (nM/min), endogenous thrombin potential, endogenous thrombin potential ratio and time to thrombin peak (min) - Japanese vs. non-Japanese - baseline and week 24 - descriptive statistics - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311 99
6.1.52 Maximum concizumab plasma concentration (ng/mL) - 24-hour profile - Japanese vs. non-Japanese - baseline and week 24 - descriptive statistics - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311 103
6.1.53 Area under the concizumab plasma concentration-time curve (AUC) (ng*hr/mL) - 24-hour profile - Japanese vs. non-Japanese - baseline and week 24 - descriptive statistics - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311 104
6.1.54 Ratio between maximum concizumab plasma concentration and pre-dose trough concizumab plasma concentration - 24-hour profile - Japanese vs. non-Japanese - week 24 - descriptive statistics - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311 105
6.1.55 Pre-dose trough concizumab plasma concentration (ng/mL) - US vs. non-US - spaghetti plot - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311 106
6.1.56 Pre-dose free tissue factor pathway inhibitor (TFPI) concentration (ng/mL) - US vs. non-US - spaghetti plot - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311 107
6.1.57 Pre-dose thrombin peak (nmol/L) - US vs. non-US - spaghetti plot - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311 108
6.1.58 Pre-dose trough concizumab plasma concentration (ng/mL) - Asian vs. non-Asian - spaghetti plot - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311 109
6.1.59 Pre-dose free tissue factor pathway inhibitor (TFPI) concentration (ng/mL) - Asian vs. non-Asian - spaghetti plot - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311 110
6.1.60 Pre-dose thrombin peak (nmol/L) - Asian vs. non-Asian - spaghetti plot - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311 111

6.1.61 Pre-dose trough concizumab plasma concentration (ng/mL) - by BMI class - week 24 - Dot plot - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311 112
6.1.62 Pre-dose free tissue factor pathway inhibitor (TFPI) concentration (ng/mL) - by BMI class - week 24 - Dot plot - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311 113
6.1.63 Pre-dose trough concizumab plasma concentration (ng/mL) - by renal impairment class - spaghetti plot - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311 114
6.1.64 Pre-dose trough concizumab plasma concentration (ng/mL) - by hepatic impairment class - spaghetti plot - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311 115
6.1.65 Analysis of concizumab plasma concentration - analysis - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311 116
6.1.66 Pre-dose free tissue factor pathway inhibitor (TFPI) concentration (ng/mL) vs. concizumab plasma concentration (ng/mL) - scatter plot - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311 117
6.1.67 Pre-dose thrombin peak (nmol/L) vs. concizumab plasma concentration (ng/mL) - scatter plot - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311 118
6.1.68 Baseline demographics - by haemophilia type - summary - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311 119
6.1.69 Baseline demographics - by age group - summary - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311 122
6.1.70 Baseline demographics - Japanese vs. non-Japanese - summary - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311 125
6.1.71 Baseline demographics - Asian vs. non-Asian - summary - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311 128
6.1.72 Baseline demographics - US vs. non-US - summary - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311 131
6.1.73 Baseline demographics - by BMI class - summary - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311 134
6.1.74 Body measurements at baseline - by haemophilia type - summary - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311 143
6.1.75 Body measurements at baseline - by age group - summary - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311 144
6.1.76 Body measurements at baseline - Japanese vs. non-Japanese - summary - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311 145
6.1.77 Body measurements at baseline - Asian vs. non-Asian - summary - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311 146
6.1.78 Body measurements at baseline - US vs. non-US - summary - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311 147
6.1.79 Body measurements at baseline - by BMI class - summary - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311 148

2.7.2 Summary of clinical pharmacology studies

6.1.1 Concizumab plasma concentration (ng/mL) - geometric mean plot - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

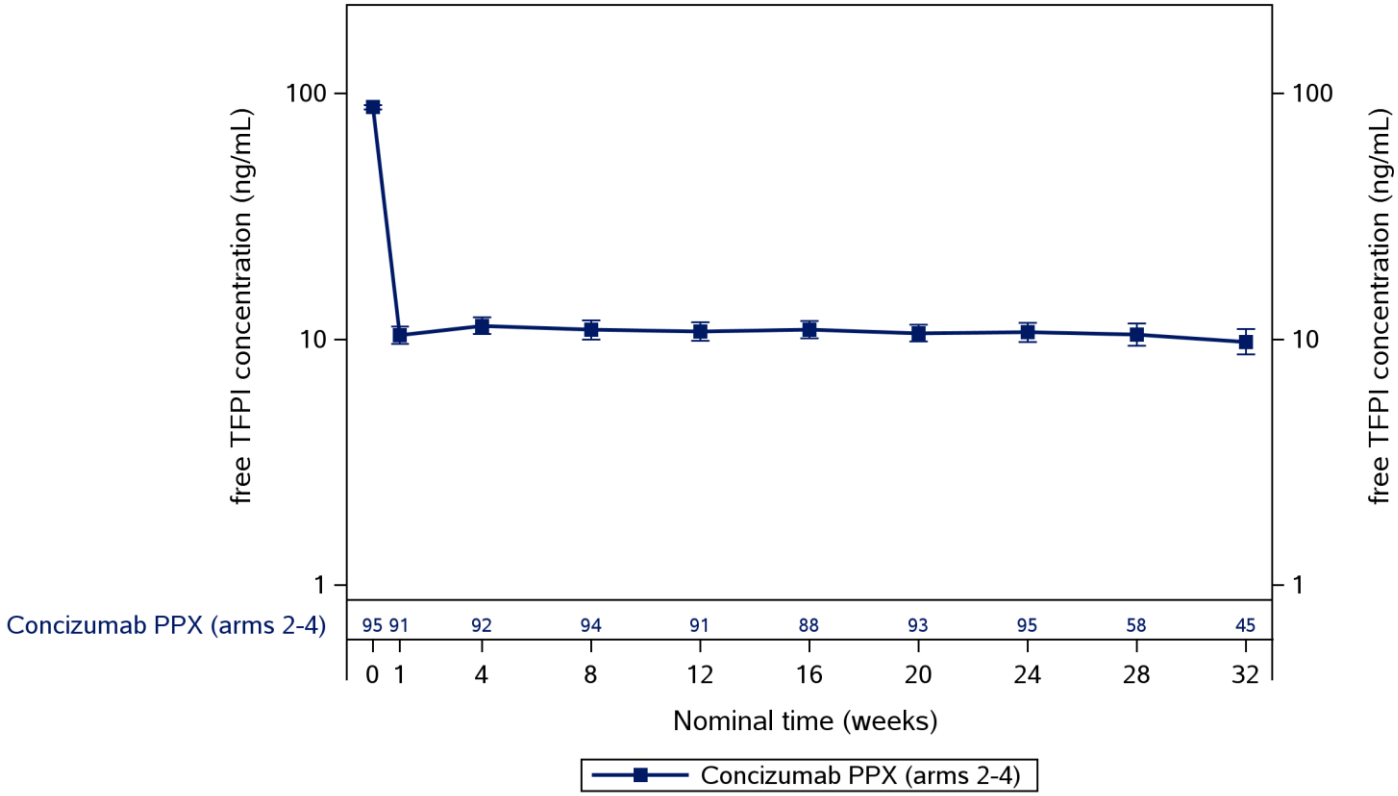


HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen.

Error bars represent +/- standard error of the geometric mean. Plasma concentrations below lower limit of quantification (LLOQ) are set to half of LLOQ. Lower limit of quantification (LLOQ) for concizumab concentration is 5 ng/mL. Values below lower limit of quantification (LLOQ) at time zero are set to zero and are thus not displayed since concentrations on the y-axis are on log scale. Numbers shown in the bottom of the figure reflect the number of patients contributing with non-zero values. Subjects in arm 2, 3 and 4 on concizumab PPX are included. Data from 24-hour profiles at baseline as well as pre-dose trough values during the trial are included, and the dotted vertical line separates these two different kinds of data.

nn7415/nn7415-summary/clinpharm_fda_nda_20220627_er
27JUN2022:16:25:43 - f-concgeomeansas.sas/f-concgeomeansas.png

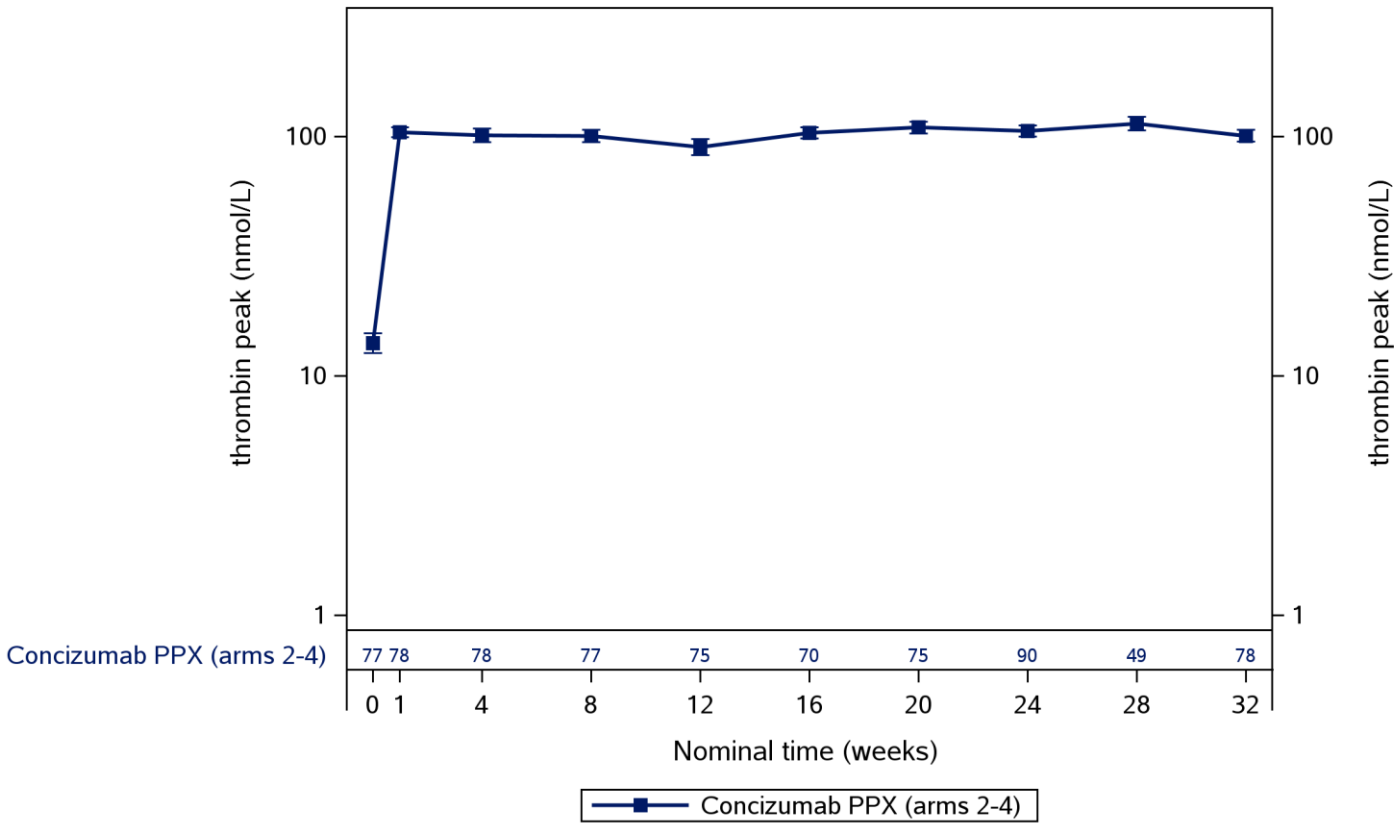
6.1.2 Pre-dose free tissue factor pathway inhibitor (TFPI) concentration (ng/mL) - geometric mean plot - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311



HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen.
Error bars represent +/- standard error of the geometric mean. Plasma concentrations below lower limit of quantification (LLOQ) are set to half of LLOQ. Lower limit of quantification (LLOQ) for free TFPI is 9.6 ng/mL. The normal range for free TFPI in the analyses is from 57.2 to 122.2 ng/mL. Numbers shown in the bottom of the figure reflect the number of patients contributing with non-zero values. Subjects in arm 2, 3 and 4 on concizumab PPX are included.

nn7415/nn7415-summary/clinpharm_fda_nda_20220627_er
27JUN2022:16:25:59 - f-concgeomeansas.sas/f-tfpipregeomeansas.png

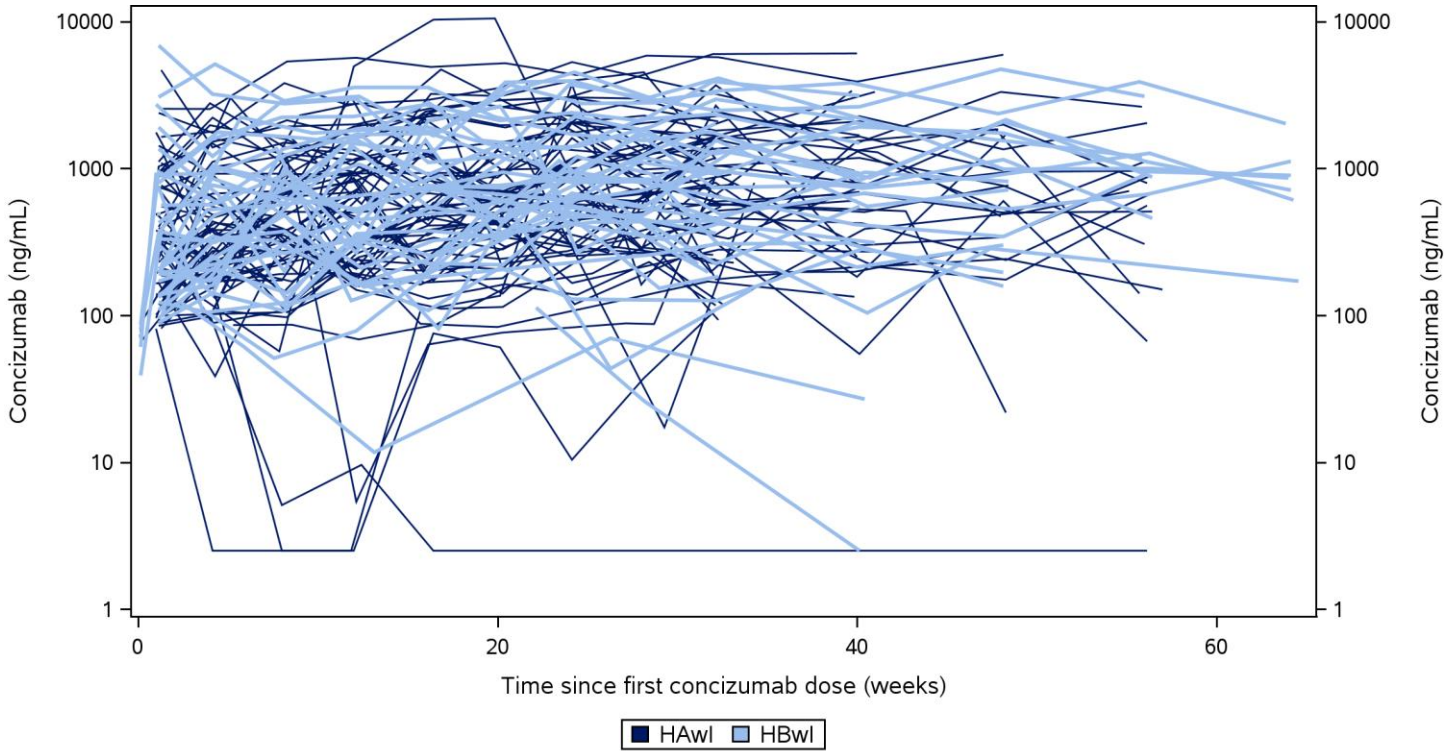
6.1.3 Pre-dose thrombin peak (nmol/L) - geometric mean plot - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311



HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen.
Error bars represent +/- standard error of the geometric mean. The normal range for thrombin peak in the analyses is from 26 to 147 nmol/L.
Numbers shown in the bottom of the figure reflect the number of patients contributing with non-zero values. Subjects in arm 2, 3 and 4 on concizumab PPX are included.

nn7415/nn7415-summary/clinpharm_fda_nda_20220627_er
27JUN2022:16:26:09 - f-concgeomeansas.sas/f-thrompregeomeansas.png

6.1.4 Pre-dose trough concizumab plasma concentration (ng/mL) - by haemophilia type - spaghetti plot - HAwI and HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311



HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen.
Plasma concentrations below lower limit of quantification (LLOQ) are set to half of LLOQ. Lower limit of quantification (LLOQ) for concizumab concentration is 5 ng/mL. Subjects in arm 2, 3 and 4 on concizumab PPX are included.

nn7415/nn7415-summary/clinpharm_fda_nda_20220627_er
27JUN2022:16:27:05 - f-spaghettisas.sas/f-preconcspgsas-haemtyp.png

6.1.5 Pre-dose trough concizumab plasma concentration (ng/mL) - by haemophilia type - descriptive statistics - HAwI and HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	Concizumab PPX (arms 2-4)	
	HAwI	HBwI
N in SAS	71	43
N in SAS and ADS	62	37
Baseline		
N	58	37
N below LLOQ	58	37
Median	0.0	0.0
P25 ; P75	0.0 ; 0.0	0.0 ; 0.0
Geometric mean (SD)		
CV		
Min ; Max	0.0 ; 0.0	0.0 ; 0.0
Week 24		
N	60	34
N below LLOQ	1	0
Median	741.5	786.0
P25 ; P75	300.5 ; 1830.0	464.0 ; 1360.0
Geometric mean (SD)	652.1 (4.1)	689.6 (3.2)
CV	2.6	1.7
Min ; Max	2.5 ; 5300.0	26.2 ; 4520.0
Week 32		
N	59	33
N below LLOQ	1	0

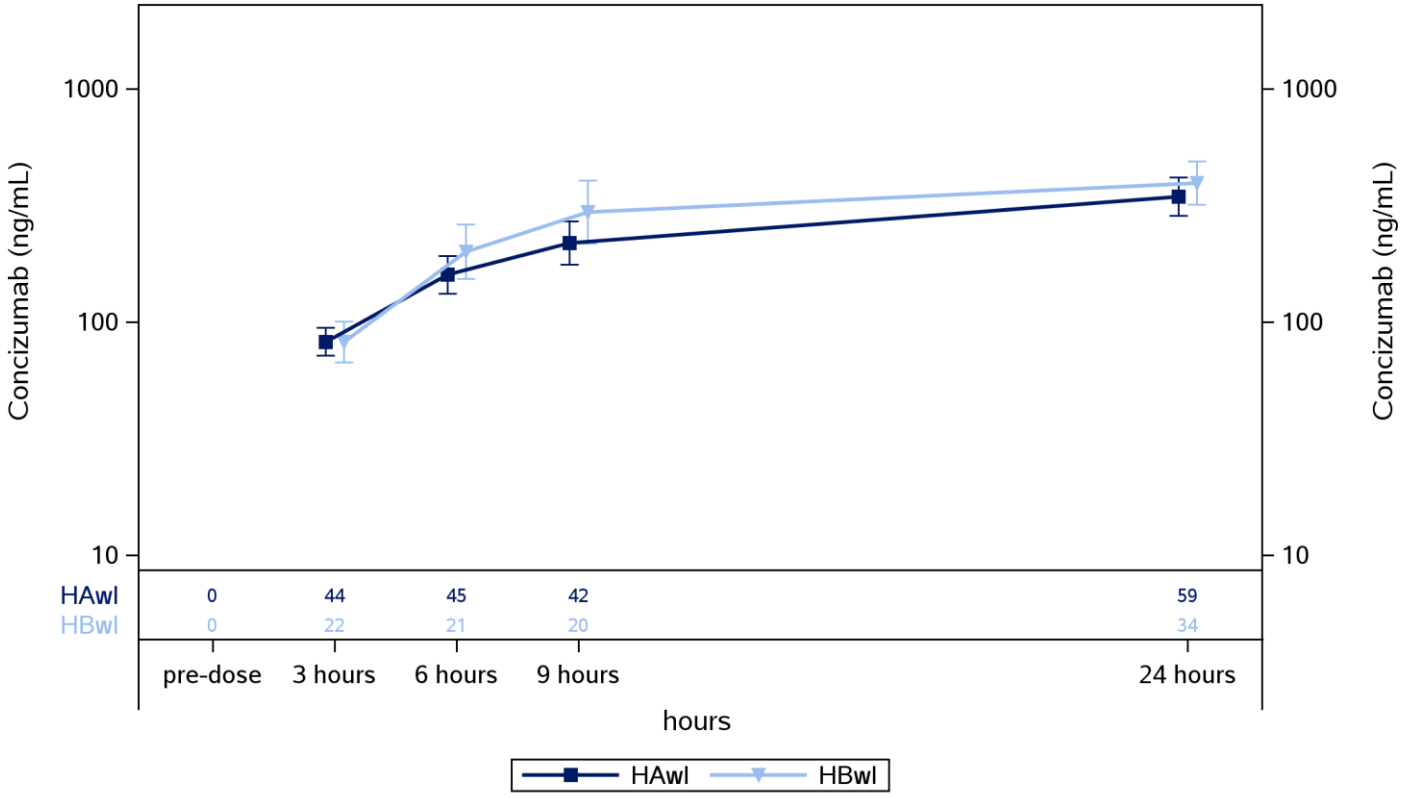
HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, N: number of patients, LLOQ: lower limit of quantification, SD: standard deviation of geometric mean, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile, CV: coefficient of variation (calculated as the square root of the exponential of the squared standard deviation on log scale minus 1).
Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2, 3 and 4). Week numbers are relative to the relevant baseline. Plasma concentrations below lower limit of quantification (LLOQ) are set to half of LLOQ. Lower limit of quantification (LLOQ) for concizumab concentration is 5 ng/mL. Pre-dose concizumab plasma concentrations (below LLOQ) at baseline are set to zero.

Pre-dose trough concizumab plasma concentration (ng/mL) - by haemophilia type - descriptive statistics - HAwI and HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	Concizumab PPX (arms 2-4)	
	HAwI	HBwI
Median	799.0	910.0
P25 ; P75	333.0 ; 1600.0	363.0 ; 1780.0
Geometric mean (SD)	686.9 (3.5)	785.1 (2.8)
CV	1.9	1.4
Min ; Max	2.5 ; 6010.0	126.0 ; 4120.0

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, N: number of patients, LLOQ: lower limit of quantification, SD: standard deviation of geometric mean, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile, CV: coefficient of variation (calculated as the square root of the exponential of the squared standard deviation on log scale minus 1).
Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2, 3 and 4). Week numbers are relative to the relevant baseline. Plasma concentrations below lower limit of quantification (LLOQ) are set to half of LLOQ. Lower limit of quantification (LLOQ) for concizumab concentration is 5 ng/mL. Pre-dose concizumab plasma concentrations (below LLOQ) at baseline are set to zero.

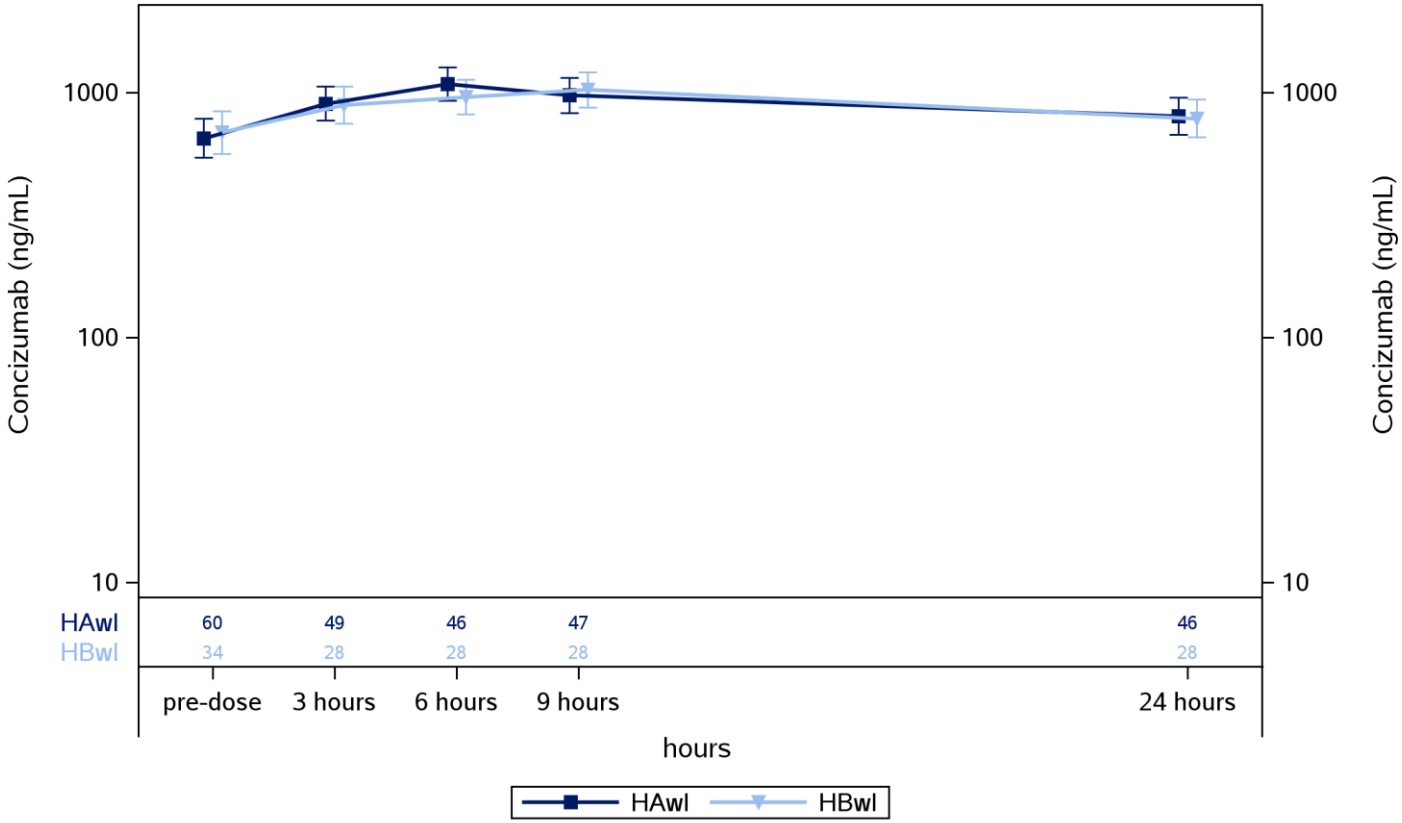
6.1.6 Concizumab plasma concentration (ng/mL) - 24-hour profile - by haemophilia type - baseline - geometric mean plot - HAwI and HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311



HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen.
Error bars represent +/- standard error of the geometric mean. Numbers shown in the bottom of the figure reflect the number of patients contributing with non-zero values. Plasma concentrations below lower limit of quantification (LLOQ) are set to half of LLOQ. Lower limit of quantification (LLOQ) for concizumab concentration is 5 ng/mL. Pre-dose concizumab plasma concentrations (below LLOQ) at baseline are set to zero. Subjects in arm 2, 3 and 4 on concizumab PPX are included.

nn7415/nn7415-summary/clinpharm_fda_nda_20220627_er
27JUN2022:16:25:55 - f-concgeomeansas.sas/f-concbasegeomeansas-haemtyp.png

6.1.7 Concizumab plasma concentration (ng/mL) - 24-hour profile - by haemophilia type - week 24 - geometric mean plot - HAwI and HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311



HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen.
Error bars represent +/- standard error of the geometric mean. Numbers shown in the bottom of the figure reflect the number of patients contributing with non-zero values. Plasma concentrations below lower limit of quantification (LLOQ) are set to half of LLOQ. Lower limit of quantification (LLOQ) for concizumab concentration is 5 ng/mL. Subjects in arm 2, 3 and 4 on concizumab PPX are included.

nn7415/nn7415-summary/clinpharm_fda_nda_20220627_er
27JUN2022:16:25:56 - f-concgeomeansas.sas/f-concw24geomeansas-haemtyp.png

6.1.8 Concizumab plasma concentration (ng/mL) - 24-hour profile - by haemophilia type - baseline and week 24 - descriptive statistics - HAwI and HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	Concizumab PPX (arms 2-4)	
	HAwI	HBwI
N in SAS	71	43
N in SAS and ADS	62	37
Baseline		
Pre-dose		
N	58	37
N below LLOQ	58	37
Geometric mean (SD)		
Min ; Max	0.0 ; 0.0	0.0 ; 0.0
Median	0.0	0.0
P25 ; P75	0.0 ; 0.0	0.0 ; 0.0
CV		
3 hours post dosing		
N	44	22
N below LLOQ	0	0
Geometric mean (SD)	82.6 (2.5)	82.3 (2.6)
Min ; Max	5.9 ; 1610.0	16.4 ; 610.0

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, N: number of patients, LLOQ: lower limit of quantification, SD: standard deviation of geometric mean, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile, CV: coefficient of variation (calculated as the square root of the exponential of the squared standard deviation on log scale minus 1).
Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2, 3 and 4). Week numbers are relative to the relevant baseline. Plasma concentrations below lower limit of quantification (LLOQ) are set to half of LLOQ. Lower limit of quantification (LLOQ) for concizumab concentration is 5 ng/mL. Pre-dose concizumab plasma concentrations (below LLOQ) at baseline are set to zero.

Concizumab plasma concentration (ng/mL) - 24-hour profile - by haemophilia type - baseline and week 24 - descriptive statistics - HAwI and HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	Concizumab PPX (arms 2-4)	
	HAwI	HBwI
Median	84.4	71.9
P25 ; P75	50.0 ; 132.0	44.8 ; 145.0
CV	1.1	1.2
6 hours post dosing		
N	45	21
N below LLOQ	0	0
Geometric mean (SD)	160.2 (3.5)	201.1 (3.4)
Min ; Max	6.7 ; 2940.0	23.9 ; 1810.0
Median	134.0	164.0
P25 ; P75	65.3 ; 364.0	78.6 ; 664.0
CV	1.9	1.9
9 hours post dosing		
N	42	20
N below LLOQ	0	0
Geometric mean (SD)	218.6 (4.0)	297.4 (4.0)
Min ; Max	6.4 ; 3160.0	20.0 ; 3000.0
Median	181.0	343.0
P25 ; P75	79.0 ; 509.0	93.4 ; 1004.5
CV	2.4	2.5
24 hours post dosing		
N	59	34
N below LLOQ	0	0

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, N: number of patients, LLOQ: lower limit of quantification, SD: standard deviation of geometric mean, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile, CV: coefficient of variation (calculated as the square root of the exponential of the squared standard deviation on log scale minus 1).
Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2, 3 and 4). Week numbers are relative to the relevant baseline. Plasma concentrations below lower limit of quantification (LLOQ) are set to half of LLOQ. Lower limit of quantification (LLOQ) for concizumab concentration is 5 ng/mL. Pre-dose concizumab plasma concentrations (below LLOQ) at baseline are set to zero.

Concizumab plasma concentration (ng/mL) - 24-hour profile - by haemophilia type - baseline and week 24 - descriptive statistics - HAwI and HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	Concizumab PPX (arms 2-4)	
	HAwI	HBwI
Geometric mean (SD)	346.5 (4.2)	396.0 (3.5)
Min ; Max	6.0 ; 5820.0	55.1 ; 2650.0
Median	259.0	469.0
P25 ; P75	110.0 ; 1180.0	115.0 ; 1160.0
CV	2.7	2.0
Week 24		
Pre-dose		
N	60	34
N below LLOQ	1	0
Geometric mean (SD)	652.1 (4.1)	689.6 (3.2)
Min ; Max	2.5 ; 5300.0	26.2 ; 4520.0
Median	741.5	786.0
P25 ; P75	300.5 ; 1830.0	464.0 ; 1360.0
CV	2.6	1.7
3 hours post dosing		
N	49	28
N below LLOQ	0	0
Geometric mean (SD)	903.9 (3.1)	890.4 (2.5)
Min ; Max	56.3 ; 6100.0	77.0 ; 5160.0

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, N: number of patients, LLOQ: lower limit of quantification, SD: standard deviation of geometric mean, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile, CV: coefficient of variation (calculated as the square root of the exponential of the squared standard deviation on log scale minus 1).
Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2, 3 and 4). Week numbers are relative to the relevant baseline. Plasma concentrations below lower limit of quantification (LLOQ) are set to half of LLOQ. Lower limit of quantification (LLOQ) for concizumab concentration is 5 ng/mL. Pre-dose concizumab plasma concentrations (below LLOQ) at baseline are set to zero.

Concizumab plasma concentration (ng/mL) - 24-hour profile - by haemophilia type - baseline and week 24 - descriptive statistics - HAwI and HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	Concizumab PPX (arms 2-4)	
	HAwI	HBwI
Median	1060.0	893.5
P25 ; P75	505.0 ; 2300.0	586.5 ; 1345.0
CV	1.6	1.1
6 hours post dosing		
N	46	28
N below LLOQ	0	0
Geometric mean (SD)	1087.4 (2.9)	961.4 (2.4)
Min ; Max	70.4 ; 6580.0	97.2 ; 5520.0
Median	1175.0	894.0
P25 ; P75	699.0 ; 2470.0	563.5 ; 1470.0
CV	1.5	1.0
9 hours post dosing		
N	47	28
N below LLOQ	0	0
Geometric mean (SD)	977.5 (3.1)	1028.4 (2.4)
Min ; Max	68.5 ; 6280.0	100.0 ; 6710.0
Median	1170.0	925.0
P25 ; P75	467.0 ; 2490.0	661.0 ; 1450.0
CV	1.6	1.1
24 hours post dosing		
N	46	28
N below LLOQ	0	0

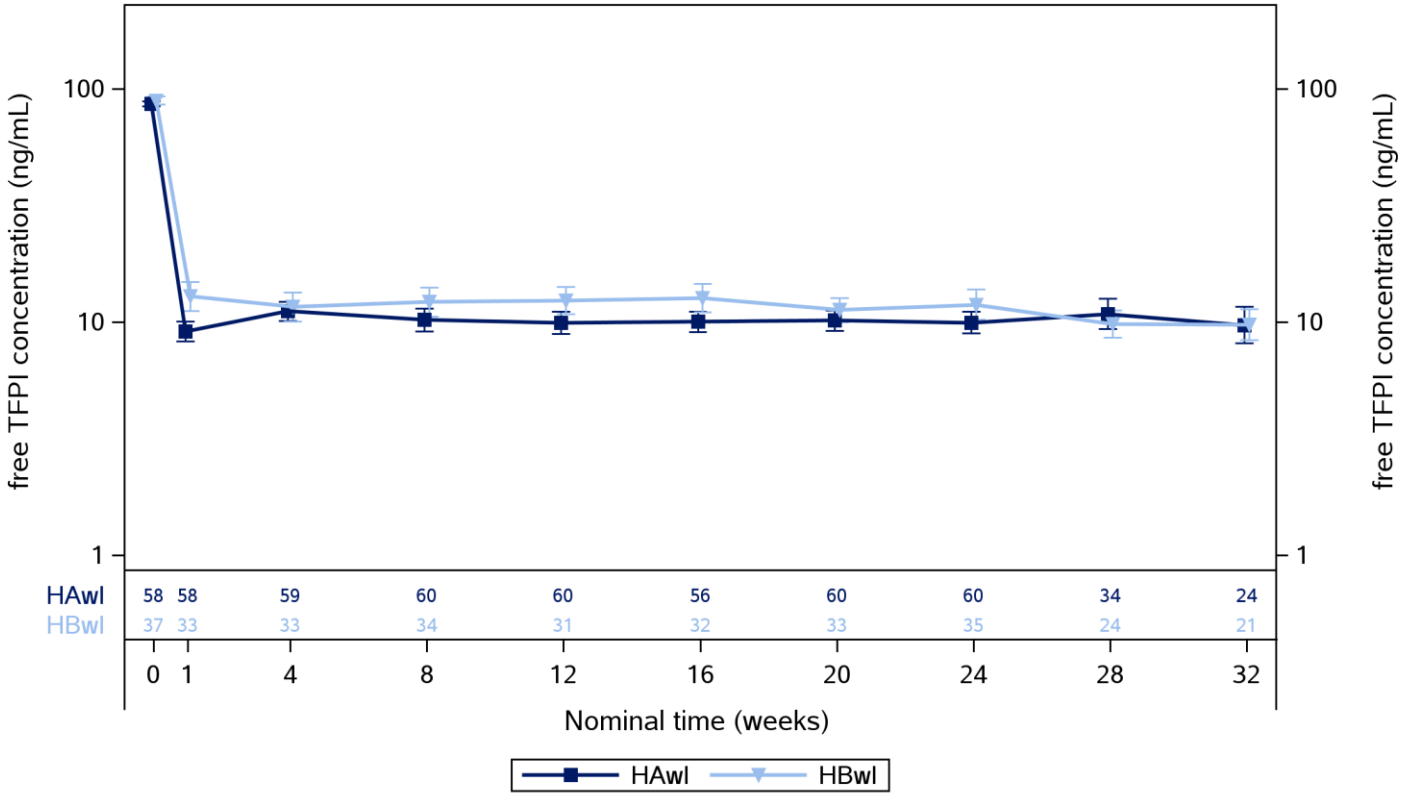
HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, N: number of patients, LLOQ: lower limit of quantification, SD: standard deviation of geometric mean, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile, CV: coefficient of variation (calculated as the square root of the exponential of the squared standard deviation on log scale minus 1).
Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2, 3 and 4). Week numbers are relative to the relevant baseline. Plasma concentrations below lower limit of quantification (LLOQ) are set to half of LLOQ. Lower limit of quantification (LLOQ) for concizumab concentration is 5 ng/mL. Pre-dose concizumab plasma concentrations (below LLOQ) at baseline are set to zero.

Concizumab plasma concentration (ng/mL) - 24-hour profile - by haemophilia type - baseline and week 24 - descriptive statistics - HAwI and HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	Concizumab PPX (arms 2-4)	
	HAwI	HBwI
Geometric mean (SD)	803.2 (3.2)	786.0 (2.6)
Min ; Max	62.3 ; 5970.0	139.0 ; 6300.0
Median	942.5	773.5
P25 ; P75	367.0 ; 2100.0	401.5 ; 1350.0
CV	1.7	1.2

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, N: number of patients, LLOQ: lower limit of quantification, SD: standard deviation of geometric mean, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile, CV: coefficient of variation (calculated as the square root of the exponential of the squared standard deviation on log scale minus 1).
Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2, 3 and 4). Week numbers are relative to the relevant baseline. Plasma concentrations below lower limit of quantification (LLOQ) are set to half of LLOQ. Lower limit of quantification (LLOQ) for concizumab concentration is 5 ng/mL. Pre-dose concizumab plasma concentrations (below LLOQ) at baseline are set to zero.

6.1.9 Pre-dose free tissue factor pathway inhibitor (TFPI) concentration (ng/mL) - by haemophilia type - geometric mean plot - HAwI and HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311



HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen.
Error bars represent +/- standard error of the geometric mean. Plasma concentrations below lower limit of quantification (LLOQ) are set to half of LLOQ. Lower limit of quantification (LLOQ) for free TFPI is 9.6 ng/mL. The normal range for free TFPI in the analyses is from 57.2 to 122.2 ng/mL. Numbers shown in the bottom of the figure reflect the number of patients contributing with non-zero values. Subjects in arm 2, 3 and 4 on concizumab PPX are included.

nn7415/nn7415-summary/clinpharm_fda_nda_20220627_er
27JUN2022:16:26:01 - f-concgeomeansas.sas/f-tfpipregeomeansas-haemtyp.png

6.1.10 Pre-dose free tissue factor pathway inhibitor (TFPI) concentration (ng/mL) - by haemophilia type - descriptive statistics - HAwI and HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	Concizumab PPX (arms 2-4)	
	HAwI	HBwI
N in SAS	71	43
N in SAS and ADS	62	37
Baseline		
N	58	37
N below LLOQ	0	0
Geometric mean (SD)	86.7 (1.2)	89.6 (1.3)
Min ; Max	57.0 ; 115.7	42.4 ; 150.8
Median	91.0	87.7
P25 ; P75	80.9 ; 96.1	79.6 ; 100.5
CV	0.2	0.2
Week 24		
N	60	35
N below LLOQ	28	13
Geometric mean (SD)	10.0 (2.3)	11.9 (2.4)
Min ; Max	4.8 ; 106.6	4.8 ; 73.5
Median	10.4	12.0
P25 ; P75	4.8 ; 15.4	4.8 ; 17.4
CV	1.0	1.1

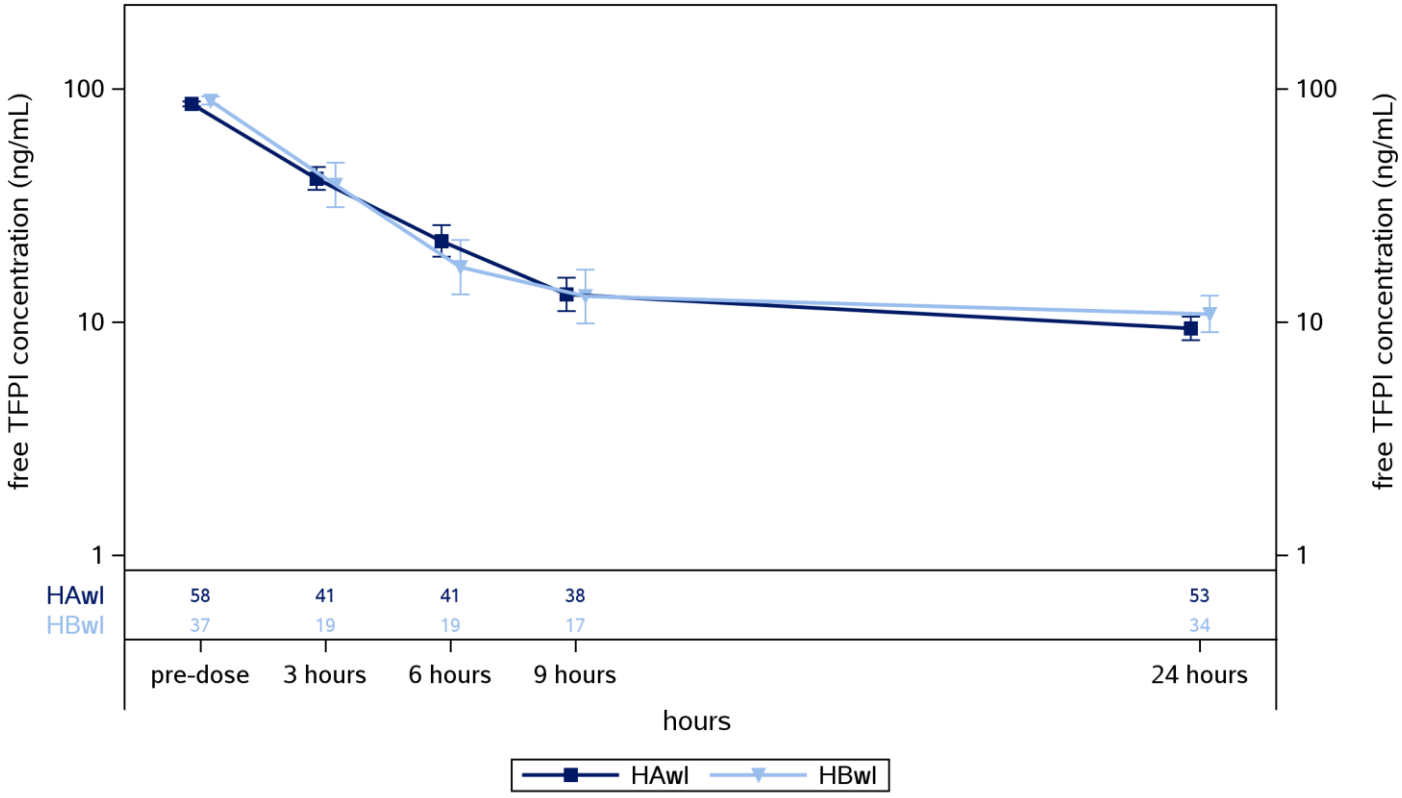
HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, N: number of patients, LLOQ: lower limit of quantification, SD: standard deviation of geometric mean, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile, CV: coefficient of variation (calculated as the square root of the exponential of the squared standard deviation on log scale minus 1).
Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2, 3 and 4). Week numbers are relative to the relevant baseline. Plasma concentrations below lower limit of quantification (LLOQ) are set to half of LLOQ. Lower limit of quantification (LLOQ) for free TFPI is 9.6 ng/mL. The normal range for free TFPI in the analyses is from 57.2 to 122.2 ng/mL.

Pre-dose free tissue factor pathway inhibitor (TFPI) concentration (ng/mL) - by haemophilia type - descriptive statistics - HAwI and HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	Concizumab PPX (arms 2-4)	
	HAwI	HBwI
Week 32		
N	24	21
N below LLOQ	12	9
Geometric mean (SD)	9.7 (2.4)	9.8 (2.0)
Min ; Max	4.8 ; 98.8	4.8 ; 36.5
Median	7.5	10.7
P25 ; P75	4.8 ; 14.5	4.8 ; 14.5
CV	1.1	0.8

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, N: number of patients, LLOQ: lower limit of quantification, SD: standard deviation of geometric mean, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile, CV: coefficient of variation (calculated as the square root of the exponential of the squared standard deviation on log scale minus 1).
Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2, 3 and 4). Week numbers are relative to the relevant baseline. Plasma concentrations below lower limit of quantification (LLOQ) are set to half of LLOQ. Lower limit of quantification (LLOQ) for free TFPI is 9.6 ng/mL. The normal range for free TFPI in the analyses is from 57.2 to 122.2 ng/mL.

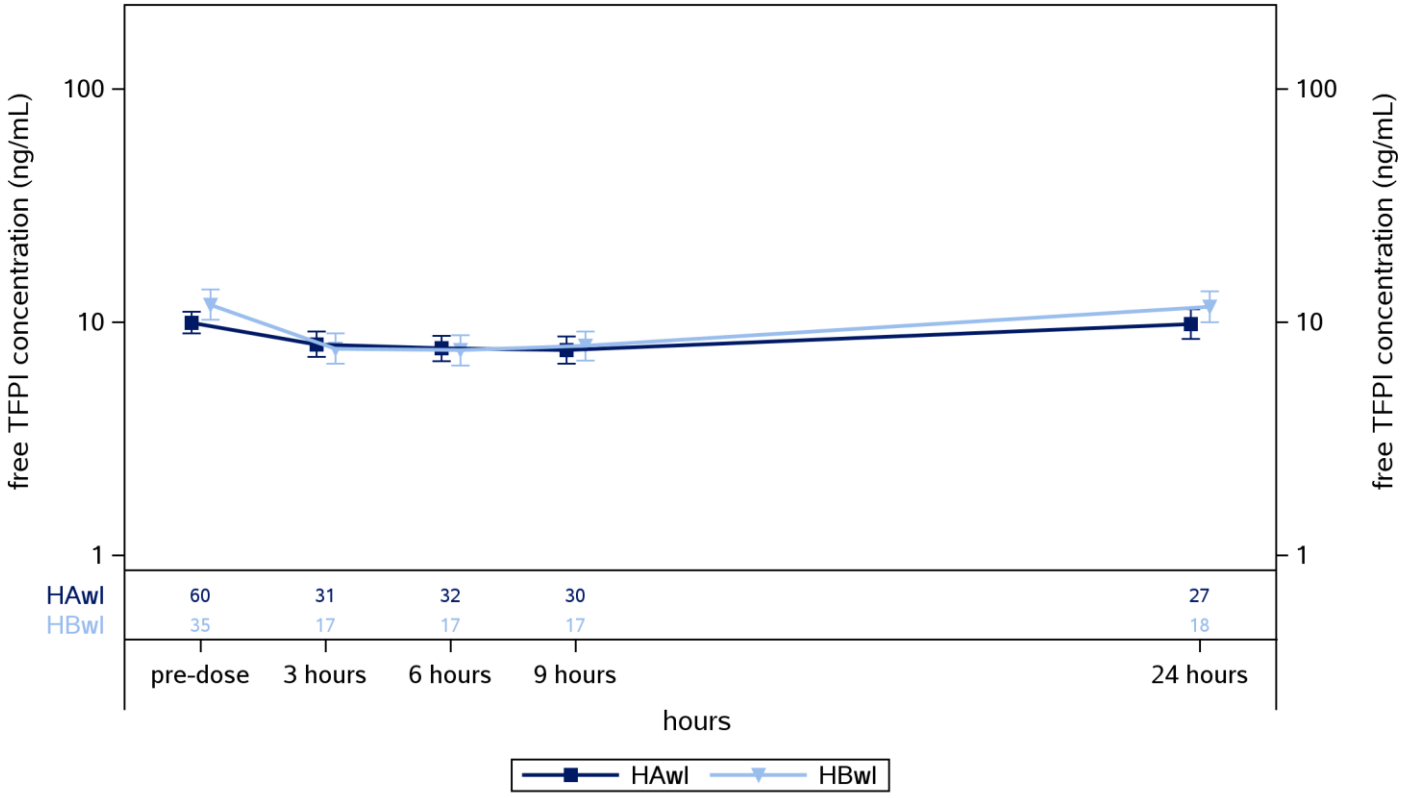
6.1.11 Free tissue factor pathway inhibitor (TFPI) concentration (ng/mL) - 24-hour profile - by haemophilia type - baseline - geometric mean plot - HAwI and HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311



HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen.
Error bars represent +/- standard error of the geometric mean. Plasma concentrations below lower limit of quantification (LLOQ) are set to half of LLOQ. Lower limit of quantification (LLOQ) for free TFPI is 9.6 ng/mL. The normal range for free TFPI in the analyses is from 57.2 to 122.2 ng/mL. Numbers shown in the bottom of the figure reflect the number of patients contributing with non-zero values. Subjects in arm 2, 3 and 4 on concizumab PPX are included.

nn7415/nn7415-summary/clinpharm_fda_nda_20220627_er
27JUN2022:16:26:03 - f-concgeomeansas.sas/f-tfpibasegeomeansas-haemtyp.png

6.1.12 Free tissue factor pathway inhibitor (TFPI) concentration (ng/mL) - 24-hour profile - by haemophilia type - week 24 - geometric mean plot - HAwI and HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311



HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen.
Error bars represent +/- standard error of the geometric mean.
Plasma concentrations below lower limit of quantification (LLOQ) are set to half of LLOQ. Lower limit of quantification (LLOQ) for free TFPI is 9.6 ng/mL. The normal range for free TFPI in the analyses is from 57.2 to 122.2 ng/mL. Numbers shown in the bottom of the figure reflect the number of patients contributing with non-zero values. Subjects in arm 2, 3 and 4 on concizumab PPX are included.

nn7415/nn7415-summary/clinpharm_fda_nda_20220627_er
27JUN2022:16:26:08 - f-concgeomeansas.sas/f-tfpi24wgeomeansas-haemtyp.png

6.1.13 Free tissue factor pathway inhibitor (TFPI) concentration (ng/mL) - 24-hour profile - by haemophilia type - baseline and week 24 - descriptive statistics - HAwI and HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	Concizumab PPX (arms 2-4)	
	HAwI	HBwI
N in SAS	71	43
N in SAS and ADS	62	37
Baseline		
Pre-dose		
N	58	37
N below LLOQ	0	0
Geometric mean (SD)	86.7 (1.2)	89.6 (1.3)
Min ; Max	57.0 ; 115.7	42.4 ; 150.8
Median	91.0	87.7
P25 ; P75	80.9 ; 96.1	79.6 ; 100.5
CV	0.2	0.2
3 hours post dosing		
N	41	19
N below LLOQ	3	2
Geometric mean (SD)	41.4 (2.1)	39.0 (2.6)
Min ; Max	4.8 ; 85.1	4.8 ; 107.1

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, N: number of patients, LLOQ: lower limit of quantification, SD: standard deviation of geometric mean, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile, CV: coefficient of variation (calculated as the square root of the exponential of the squared standard deviation on log scale minus 1), LLOQ: lower limit of quantification. Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2, 3 and 4). Week numbers are relative to the relevant baseline. Plasma concentrations below lower limit of quantification (LLOQ) are set to half of LLOQ. Lower limit of quantification (LLOQ) for free TFPI is 9.6 ng/mL. The normal range for free TFPI in the analyses is from 57.2 to 122.2 ng/mL.

Free tissue factor pathway inhibitor (TFPI) concentration (ng/mL) - 24-hour profile - by haemophilia type - baseline and week 24 - descriptive statistics - HAwI and HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	Concizumab PPX (arms 2-4)	
	HAwI	HBwI
Median	50.6	60.8
P25 ; P75	36.8 ; 65.8	17.6 ; 74.4
CV	0.8	1.2
6 hours post dosing		
N	41	19
N below LLOQ	10	8
Geometric mean (SD)	22.3 (2.7)	17.3 (3.2)
Min ; Max	4.8 ; 77.0	4.8 ; 89.6
Median	30.8	26.5
P25 ; P75	9.9 ; 50.5	4.8 ; 54.1
CV	1.3	1.7
9 hours post dosing		
N	38	17
N below LLOQ	16	8
Geometric mean (SD)	13.2 (2.7)	12.9 (3.0)
Min ; Max	4.8 ; 87.0	4.8 ; 94.1
Median	13.3	10.8
P25 ; P75	4.8 ; 37.6	4.8 ; 32.2
CV	1.3	1.5
24 hours post dosing		
N	53	34
N below LLOQ	30	20

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, N: number of patients, LLOQ: lower limit of quantification, SD: standard deviation of geometric mean, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile, CV: coefficient of variation (calculated as the square root of the exponential of the squared standard deviation on log scale minus 1), LLOQ: lower limit of quantification. Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2, 3 and 4). Week numbers are relative to the relevant baseline. Plasma concentrations below lower limit of quantification (LLOQ) are set to half of LLOQ. Lower limit of quantification (LLOQ) for free TFPI is 9.6 ng/mL. The normal range for free TFPI in the analyses is from 57.2 to 122.2 ng/mL.

Free tissue factor pathway inhibitor (TFPI) concentration (ng/mL) - 24-hour profile - by haemophilia type - baseline and week 24 - descriptive statistics - HAwI and HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	Concizumab PPX (arms 2-4)	
	HAwI	HBwI
Geometric mean (SD)	9.4 (2.4)	10.9 (2.9)
Min ; Max	4.8 ; 67.4	4.8 ; 97.7
Median	4.8	4.8
P25 ; P75	4.8 ; 18.5	4.8 ; 28.1
CV	1.0	1.4
Week 24		
Pre-dose		
N	60	35
N below LLOQ	28	13
Geometric mean (SD)	10.0 (2.3)	11.9 (2.4)
Min ; Max	4.8 ; 106.6	4.8 ; 73.5
Median	10.4	12.0
P25 ; P75	4.8 ; 15.4	4.8 ; 17.4
CV	1.0	1.1
3 hours post dosing		
N	31	17
N below LLOQ	17	10
Geometric mean (SD)	8.1 (2.0)	7.7 (1.9)
Min ; Max	4.8 ; 69.7	4.8 ; 25.7

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, N: number of patients, LLOQ: lower limit of quantification, SD: standard deviation of geometric mean, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile, CV: coefficient of variation (calculated as the square root of the exponential of the squared standard deviation on log scale minus 1), LLOQ: lower limit of quantification. Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2, 3 and 4). Week numbers are relative to the relevant baseline. Plasma concentrations below lower limit of quantification (LLOQ) are set to half of LLOQ. Lower limit of quantification (LLOQ) for free TFPI is 9.6 ng/mL. The normal range for free TFPI in the analyses is from 57.2 to 122.2 ng/mL.

Free tissue factor pathway inhibitor (TFPI) concentration (ng/mL) - 24-hour profile - by haemophilia type - baseline and week 24 - descriptive statistics - HAwI and HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	Concizumab PPX (arms 2-4)	
	HAwI	HBwI
Median	4.8	4.8
P25 ; P75	4.8 ; 11.7	4.8 ; 13.4
CV	0.8	0.7
6 hours post dosing		
N	32	17
N below LLOQ	20	10
Geometric mean (SD)	7.7 (2.1)	7.6 (1.9)
Min ; Max	4.8 ; 68.6	4.8 ; 31.7
Median	4.8	4.8
P25 ; P75	4.8 ; 11.3	4.8 ; 11.3
CV	0.8	0.7
9 hours post dosing		
N	30	17
N below LLOQ	20	9
Geometric mean (SD)	7.6 (2.1)	7.9 (1.8)
Min ; Max	4.8 ; 55.0	4.8 ; 26.9
Median	4.8	4.8
P25 ; P75	4.8 ; 11.3	4.8 ; 11.6
CV	0.8	0.7
24 hours post dosing		
N	27	18
N below LLOQ	12	5

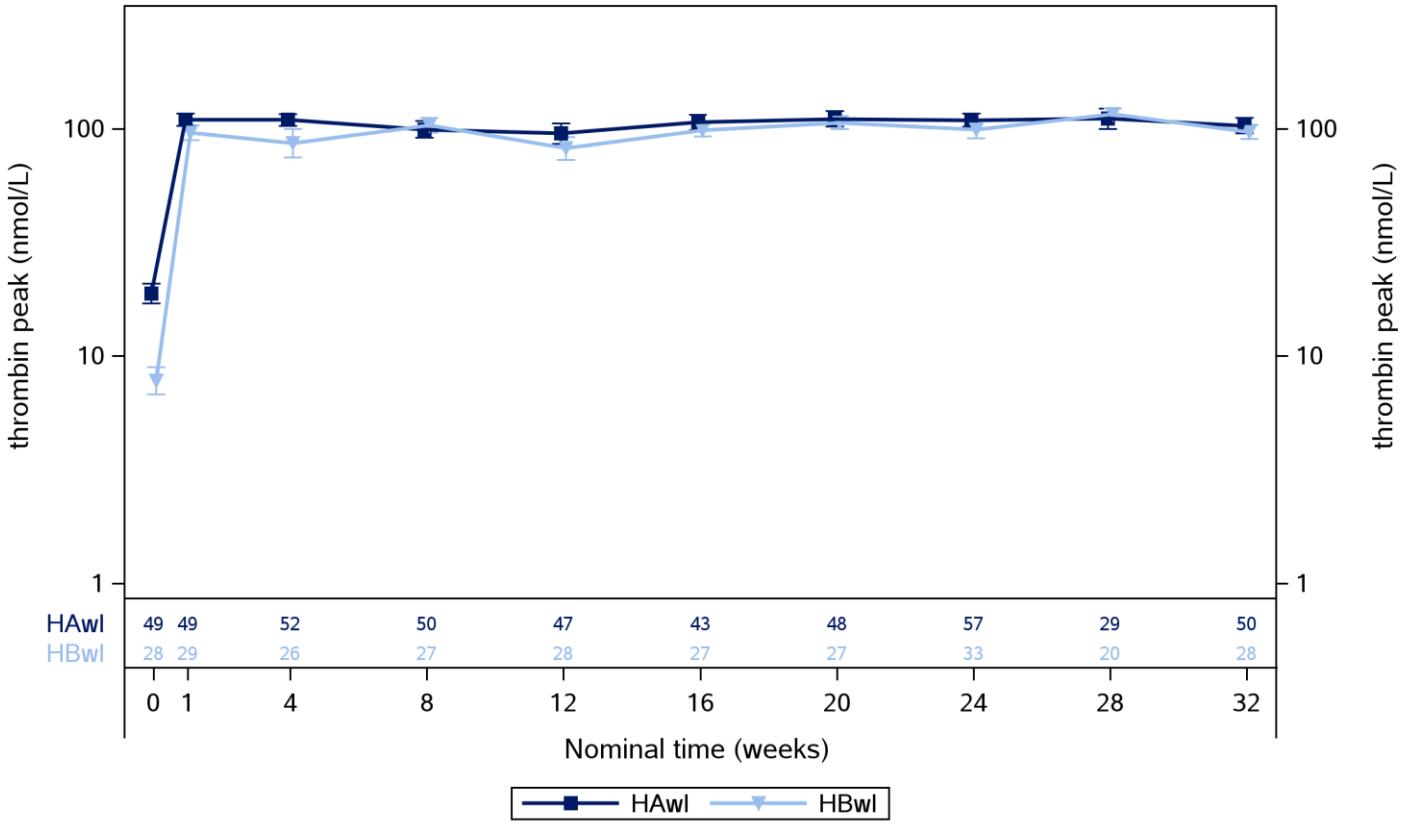
HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, N: number of patients, LLOQ: lower limit of quantification, SD: standard deviation of geometric mean, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile, CV: coefficient of variation (calculated as the square root of the exponential of the squared standard deviation on log scale minus 1), LLOQ: lower limit of quantification. Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2, 3 and 4). Week numbers are relative to the relevant baseline. Plasma concentrations below lower limit of quantification (LLOQ) are set to half of LLOQ. Lower limit of quantification (LLOQ) for free TFPI is 9.6 ng/mL. The normal range for free TFPI in the analyses is from 57.2 to 122.2 ng/mL.

Free tissue factor pathway inhibitor (TFPI) concentration (ng/mL) - 24-hour profile - by haemophilia type - baseline and week 24 - descriptive statistics - HAwI and HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	Concizumab PPX (arms 2-4)	
	HAwI	HBwI
Geometric mean (SD)	9.8 (2.1)	11.7 (1.9)
Min ; Max	4.8 ; 71.1	4.8 ; 33.9
Median	10.6	13.0
P25 ; P75	4.8 ; 16.8	4.8 ; 17.5
CV	0.9	0.7

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, N: number of patients, LLOQ: lower limit of quantification, SD: standard deviation of geometric mean, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile, CV: coefficient of variation (calculated as the square root of the exponential of the squared standard deviation on log scale minus 1), LLOQ: lower limit of quantification. Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2, 3 and 4). Week numbers are relative to the relevant baseline. Plasma concentrations below lower limit of quantification (LLOQ) are set to half of LLOQ. Lower limit of quantification (LLOQ) for free TFPI is 9.6 ng/mL. The normal range for free TFPI in the analyses is from 57.2 to 122.2 ng/mL.

6.1.14 Pre-dose thrombin peak (nmol/L) - by haemophilia type - geometric mean plot - HAwI and HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311



HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen.
Error bars represent +/- standard error of the geometric mean. The normal range for thrombin peak in the analyses is from 26 to 147 nmol/L.
Numbers shown in the bottom of the figure reflect the number of patients contributing with non-zero values. Subjects in arm 2, 3 and 4 on concizumab PPX are included.

nn7415/nn7415-summary/clinpharm_fda_nda_20220627_er
27JUN2022:16:26:11 - f-concgeomeansas.sas/f-thrompregeomeansas-haemtyp.png

6.1.15 Pre-dose thrombin peak (nmol/L) - by haemophilia type - descriptive statistics - HAwI and HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	Concizumab PPX (arms 2-4)	
	HAwI	HBwI
N in SAS	71	43
N in SAS and ADS	62	37
Baseline		
N	49	28
Geometric mean (SD)	18.9 (2.1)	7.8 (2.1)
Min ; Max	5.0 ; 88.0	1.0 ; 23.0
Median	17.0	7.5
P25 ; P75	10.0 ; 30.0	5.0 ; 14.5
CV	0.8	0.8
Week 24		
N	57	33
Geometric mean (SD)	109.1 (1.6)	99.2 (1.7)
Min ; Max	15.0 ; 198.0	14.0 ; 170.0
Median	124.0	107.0
P25 ; P75	96.0 ; 142.0	95.0 ; 128.0
CV	0.5	0.5
Week 32		
N	50	28
Geometric mean (SD)	103.0 (1.7)	96.8 (1.5)

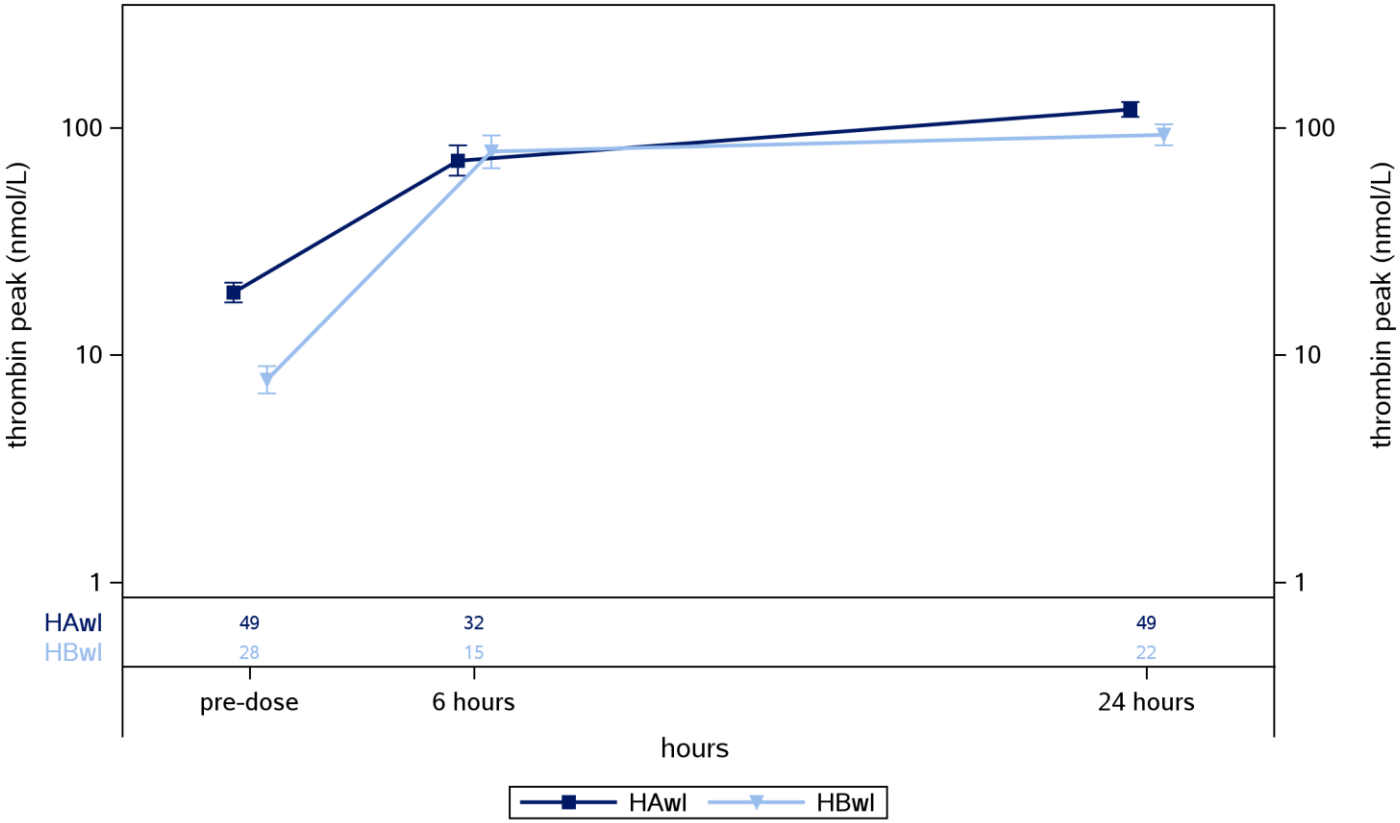
HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, N: number of patients, SD: standard deviation of geometric mean, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile, CV: coefficient of variation (calculated as the square root of the exponential of the squared standard deviation on log scale minus 1).
Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2, 3 and 4). Week numbers are relative to the relevant baseline. The normal range for thrombin peak in the analyses is from 26 to 147 nmol/L.

Pre-dose thrombin peak (nmol/L) - by haemophilia type - descriptive statistics - HAwI and HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	Concizumab PPX (arms 2-4)	
	HAwI	HBwI
Min ; Max	9.0 ; 185.0	33.0 ; 160.0
Median	120.0	101.0
P25 ; P75	96.0 ; 143.0	85.5 ; 128.0
CV	0.6	0.4

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, N: number of patients, SD: standard deviation of geometric mean, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile, CV: coefficient of variation (calculated as the square root of the exponential of the squared standard deviation on log scale minus 1).
Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2, 3 and 4). Week numbers are relative to the relevant baseline. The normal range for thrombin peak in the analyses is from 26 to 147 nmol/L.

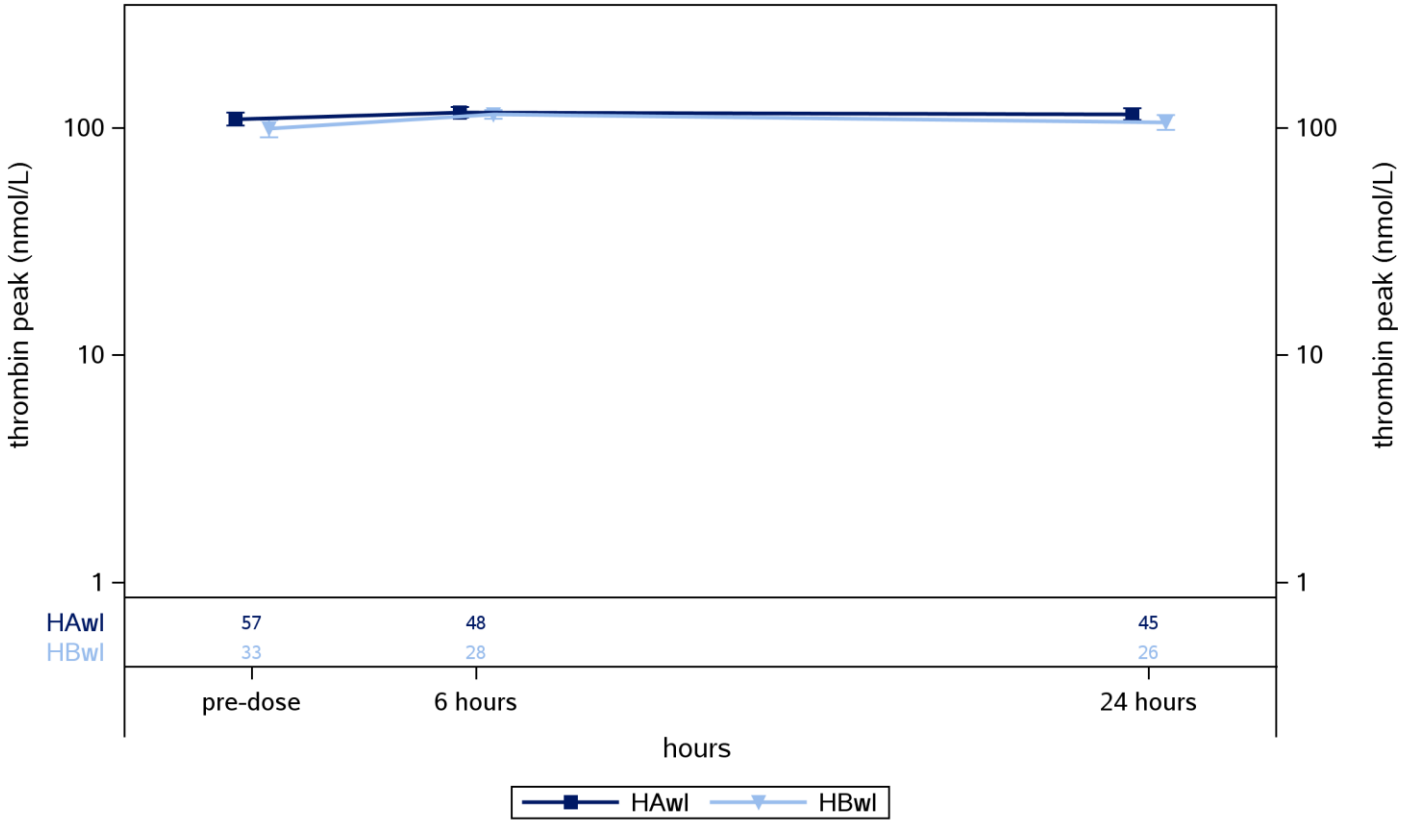
6.1.16 Thrombin peak (nmol/L) - 24-hour profile - by haemophilia type - baseline - geometric mean plot - HAwI and HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311



HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen.
Error bars represent +/- standard error of the geometric mean. The normal range for thrombin peak in the analyses is from 26 to 147 nmol/L.
Numbers shown in the bottom of the figure reflect the number of patients contributing with non-zero values. Subjects in arm 2, 3 and 4 on concizumab PPX are included.

nn7415/nn7415-summary/clinpharm_fda_nda_20220627_er
27JUN2022:16:26:14 - f-concgeomeansas.sas/f-thrombasegeomeansas-haemtyp.png

6.1.17 Thrombin peak (nmol/L) - 24-hour profile - by haemophilia type - week 24 - geometric mean plot - HAwI and HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311



HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen.
Error bars represent +/- standard error of the geometric mean. The normal range for thrombin peak in the analyses is from 26 to 147 nmol/L.
Numbers shown in the bottom of the figure reflect the number of patients contributing with non-zero values. Subjects in arm 2, 3 and 4 on concizumab PPX are included.

nn7415/nn7415-summary/clinpharm_fda_nda_20220627_er
27JUN2022:16:26:16 - f-concgeomeansas.sas/f-throm24wgeomeansas-haemtyp.png

6.1.18 Thrombin peak (nmol/L) - 24-hour profile - by haemophilia type - baseline and week 24 - descriptive statistics - HAwI and HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	Concizumab PPX (arms 2-4)	
	HAwI	HBwI
N in SAS	71	43
N in SAS and ADS	62	37
Baseline		
Pre-dose		
N	49	28
Geometric mean (SD)	18.9 (2.1)	7.8 (2.1)
Min ; Max	5.0 ; 88.0	1.0 ; 23.0
Median	17.0	7.5
P25 ; P75	10.0 ; 30.0	5.0 ; 14.5
CV	0.8	0.8
6 hours post dosing		
N	32	15
Geometric mean (SD)	71.6 (2.4)	78.4 (1.9)
Min ; Max	10.0 ; 266.0	27.0 ; 186.0
Median	80.0	112.0
P25 ; P75	43.5 ; 148.5	36.0 ; 133.0
CV	1.1	0.7

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, N: number of patients, SD: standard deviation of geometric mean, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile, CV: coefficient of variation (calculated as the square root of the exponential of the squared standard deviation on log scale minus 1).
Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2, 3 and 4). Week numbers are relative to the relevant baseline. The normal range for thrombin peak in the analyses is from 26 to 147 nmol/L.

Thrombin peak (nmol/L) - 24-hour profile - by haemophilia type - baseline and week 24 - descriptive statistics - HAwI and HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	Concizumab PPX (arms 2-4)	
	HAwI	HBwI
24 hours post dosing		
N	49	22
Geometric mean (SD)	120.4 (1.7)	93.1 (1.6)
Min ; Max	13.0 ; 234.0	28.0 ; 197.0
Median	138.0	101.5
P25 ; P75	104.0 ; 167.0	85.0 ; 124.0
CV	0.6	0.5
Week 24		
Pre-dose		
N	57	33
Geometric mean (SD)	109.1 (1.6)	99.2 (1.7)
Min ; Max	15.0 ; 198.0	14.0 ; 170.0
Median	124.0	107.0
P25 ; P75	96.0 ; 142.0	95.0 ; 128.0
CV	0.5	0.5
6 hours post dosing		
N	48	28
Geometric mean (SD)	116.8 (1.4)	114.4 (1.3)
Min ; Max	27.0 ; 212.0	63.0 ; 158.0
Median	129.0	120.0

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, N: number of patients, SD: standard deviation of geometric mean, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile, CV: coefficient of variation (calculated as the square root of the exponential of the squared standard deviation on log scale minus 1).
Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2, 3 and 4). Week numbers are relative to the relevant baseline. The normal range for thrombin peak in the analyses is from 26 to 147 nmol/L.

Thrombin peak (nmol/L) - 24-hour profile - by haemophilia type - baseline and week 24 - descriptive statistics - HAwI and HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	Concizumab PPX (arms 2-4)	
	HAwI	HBwI
P25 ; P75	97.5 ; 146.0	96.5 ; 143.0
CV	0.4	0.2
24 hours post dosing		
N	45	26
Geometric mean (SD)	114.7 (1.5)	105.6 (1.5)
Min ; Max	31.0 ; 185.0	21.0 ; 161.0
Median	130.0	112.5
P25 ; P75	106.0 ; 146.0	94.0 ; 125.0
CV	0.4	0.4

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, N: number of patients, SD: standard deviation of geometric mean, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile, CV: coefficient of variation (calculated as the square root of the exponential of the squared standard deviation on log scale minus 1).
Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2, 3 and 4). Week numbers are relative to the relevant baseline. The normal range for thrombin peak in the analyses is from 26 to 147 nmol/L.

6.1.19 Thrombin generation - thrombin lag time (min), velocity index (nM/min), endogenous thrombin potential, endogenous thrombin potential ratio and time to thrombin peak (min) - by haemophilia type - baseline and week 24 - descriptive statistics - HAwI and HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	Concizumab PPX (arms 2-4)	
	HAwI	HBwI
N in SAS	71	43
N in SAS and ADS	62	37
Baseline		
Thrombin lag time		
N	49	28
Mean (SD)	4.2 (1.0)	5.6 (2.1)
Min ; Max	2.7 ; 7.4	2.9 ; 10.9
Median	4.1	5.3
P25 ; P75	3.6 ; 4.7	4.2 ; 6.7
Velocity index		
N	47	26
Mean (SD)	2.2 (2.3)	0.9 (1.0)
Min ; Max	0.0 ; 12.0	0.0 ; 3.0
Median	1.0	1.0
P25 ; P75	1.0 ; 3.0	0.0 ; 2.0
Endogenous thrombin potential		
N	49	28
Mean (SD)	478.2 (340.2)	214.7 (104.7)

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, N: number of patients, SD: standard deviation, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile.
Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2, 3 and 4). Week numbers are relative to the relevant baseline. The normal range for thrombin lag time in the analyses is from 2 to 11.3 min. The normal range for velocity index in the analyses is from 2 to 36 nM/min. The normal range for endogenous thrombin potential in the analyses is from 408 to 1394 min*nmol/L. The normal range for ETP plasma normalised in the analyses is from 0.57 to 1.56 (ratio). The normal range for time to thrombin peak in the analyses is from 6.4 to 16.4 min.

Thrombin generation - thrombin lag time (min), velocity index (nM/min), endogenous thrombin potential, endogenous thrombin potential ratio and time to thrombin peak (min) - by haemophilia type - baseline and week 24 - descriptive statistics - HAwI and HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	Concizumab PPX (arms 2-4)	
	HAwI	HBwI
Min ; Max	116.0 ; 1485.0	47.0 ; 459.0
Median	348.0	188.5
P25 ; P75	219.0 ; 597.0	137.5 ; 292.5
Endogenous thrombin potential ratio		
N	49	28
Mean (SD)	0.5 (0.4)	0.2 (0.1)
Min ; Max	0.1 ; 1.8	0.0 ; 0.4
Median	0.3	0.2
P25 ; P75	0.2 ; 0.6	0.1 ; 0.3
Time to thrombin peak		
N	49	28
Mean (SD)	17.6 (3.7)	19.2 (7.6)
Min ; Max	10.1 ; 28.8	9.1 ; 39.6
Median	17.4	17.8
P25 ; P75	15.3 ; 19.6	13.5 ; 24.2

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, N: number of patients, SD: standard deviation, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile.
Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2, 3 and 4). Week numbers are relative to the relevant baseline. The normal range for thrombin lag time in the analyses is from 2 to 11.3 min. The normal range for velocity index in the analyses is from 2 to 36 nM/min. The normal range for endogenous thrombin potential in the analyses is from 408 to 1394 min*nmol/L. The normal range for ETP plasma normalised in the analyses is from 0.57 to 1.56 (ratio). The normal range for time to thrombin peak in the analyses is from 6.4 to 16.4 min.

Thrombin generation - thrombin lag time (min), velocity index (nM/min), endogenous thrombin potential, endogenous thrombin potential ratio and time to thrombin peak (min) - by haemophilia type - baseline and week 24 - descriptive statistics - HAwI and HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	Concizumab PPX (arms 2-4)	
	HAwI	HBwI
Week 24		
Thrombin lag time		
N	60	36
Mean (SD)	3.8 (0.6)	4.6 (1.0)
Min ; Max	2.5 ; 5.7	3.3 ; 7.6
Median	3.8	4.3
P25 ; P75	3.3 ; 4.3	4.0 ; 5.1
Velocity index		
N	57	34
Mean (SD)	14.1 (7.8)	13.1 (7.1)
Min ; Max	1.0 ; 46.0	0.0 ; 32.0
Median	13.0	14.5
P25 ; P75	10.0 ; 17.0	10.0 ; 17.0
Endogenous thrombin potential		
N	60	36
Mean (SD)	1412.6 (448.0)	1188.9 (433.0)
Min ; Max	267.0 ; 2711.0	143.0 ; 1842.0
Median	1448.0	1308.0
P25 ; P75	1217.0 ; 1678.5	1055.5 ; 1443.5

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, N: number of patients, SD: standard deviation, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile.
Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2, 3 and 4). Week numbers are relative to the relevant baseline. The normal range for thrombin lag time in the analyses is from 2 to 11.3 min. The normal range for velocity index in the analyses is from 2 to 36 nM/min. The normal range for endogenous thrombin potential in the analyses is from 408 to 1394 min*nmol/L. The normal range for ETP plasma normalised in the analyses is from 0.57 to 1.56 (ratio). The normal range for time to thrombin peak in the analyses is from 6.4 to 16.4 min.

Thrombin generation - thrombin lag time (min), velocity index (nM/min), endogenous thrombin potential, endogenous thrombin potential ratio and time to thrombin peak (min) - by haemophilia type - baseline and week 24 - descriptive statistics - HAwI and HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	Concizumab PPX (arms 2-4)	
	HAwI	HBwI
Endogenous thrombin potential ratio		
N	60	36
Mean (SD)	1.3 (0.4)	1.2 (0.8)
Min ; Max	0.2 ; 2.3	0.1 ; 5.0
Median	1.3	1.2
P25 ; P75	1.1 ; 1.5	1.1 ; 1.3
Time to thrombin peak		
N	60	36
Mean (SD)	13.2 (3.2)	13.2 (3.7)
Min ; Max	7.3 ; 28.1	9.3 ; 27.8
Median	13.1	12.2
P25 ; P75	11.5 ; 14.2	10.9 ; 14.1

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, N: number of patients, SD: standard deviation, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile.
Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2, 3 and 4). Week numbers are relative to the relevant baseline. The normal range for thrombin lag time in the analyses is from 2 to 11.3 min. The normal range for velocity index in the analyses is from 2 to 36 nM/min. The normal range for endogenous thrombin potential in the analyses is from 408 to 1394 min*nmol/L. The normal range for ETP plasma normalised in the analyses is from 0.57 to 1.56 (ratio). The normal range for time to thrombin peak in the analyses is from 6.4 to 16.4 min.

6.1.20 Maximum concizumab plasma concentration (ng/mL) - 24-hour profile - by haemophilia type - baseline and week 24 - descriptive statistics - HAwI and HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	Concizumab PPX (arms 2-4)		
	HAwI	HBwI	Total
N in SAS	71	43	114
N in SAS and ADS	62	37	99
Baseline			
N	42	21	63
Median	250.5	616.4	390.0
P25 ; P75	109.0 ; 1180.0	176.0 ; 1430.0	109.9 ; 1330.0
Geometric mean (SD)	336.7 (4.4)	495.8 (3.6)	383.0 (4.1)
CV	2.8	2.0	2.5
Min ; Max	6.7 ; 5820.0	74.4 ; 3000.0	6.7 ; 5820.0
Week 24			
N	42	27	69
Median	1225.0	1090.0	1160.0
P25 ; P75	669.0 ; 2820.0	768.0 ; 1920.0	699.0 ; 2470.0
Geometric mean (SD)	1165.9 (2.9)	1168.9 (2.3)	1167.1 (2.7)
CV	1.5	1.0	1.3
Min ; Max	70.4 ; 6580.0	139.0 ; 6710.0	70.4 ; 6710.0

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, SAS: safety analysis set , ADS: analysis data set, N: number of patients, SD: standard deviation of geometric mean, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile, CV: coefficient of variation (calculated as the square root of the exponential of the squared standard deviation on log scale minus 1).
Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2, 3 and 4). Week numbers are relative to the relevant baseline.

6.1.21 Area under the concizumab plasma concentration-time curve (AUC) (ng*hr/mL) - 24-hour profile - by haemophilia type - baseline and week 24 - descriptive statistics - HAwI and HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	Concizumab PPX (arms 2-4)		
	HAwI	HBwI	Total
N in SAS	71	43	114
N in SAS and ADS	62	37	99
Baseline			
N	42	21	63
Median	4227.6	7123.1	5051.1
P25 ; P75	1927.3 ; 19865.7	2761.3 ; 20877.9	2019.8 ; 20353.8
Geometric mean (SD)	5209.8 (4.0)	7258.0 (3.5)	5818.6 (3.8)
CV	2.4	1.9	2.2
Min ; Max	139.7 ; 80570.3	862.3 ; 53689.6	139.7 ; 80570.3
Week 24			
N	42	27	69
Median	24158.8	21235.2	21952.3
P25 ; P75	12589.9 ; 55959.0	13108.3 ; 31930.3	12602.8 ; 49688.7
Geometric mean (SD)	22327.7 (2.9)	22511.7 (2.4)	22399.5 (2.7)
CV	1.4	1.1	1.3
Min ; Max	1479.5 ; 132866.2	2542.9 ; 145590.0	1479.5 ; 145590.0

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, N: number of patients, SD: standard deviation of geometric mean, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile.
Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2, 3 and 4). Week numbers are relative to the relevant baseline.

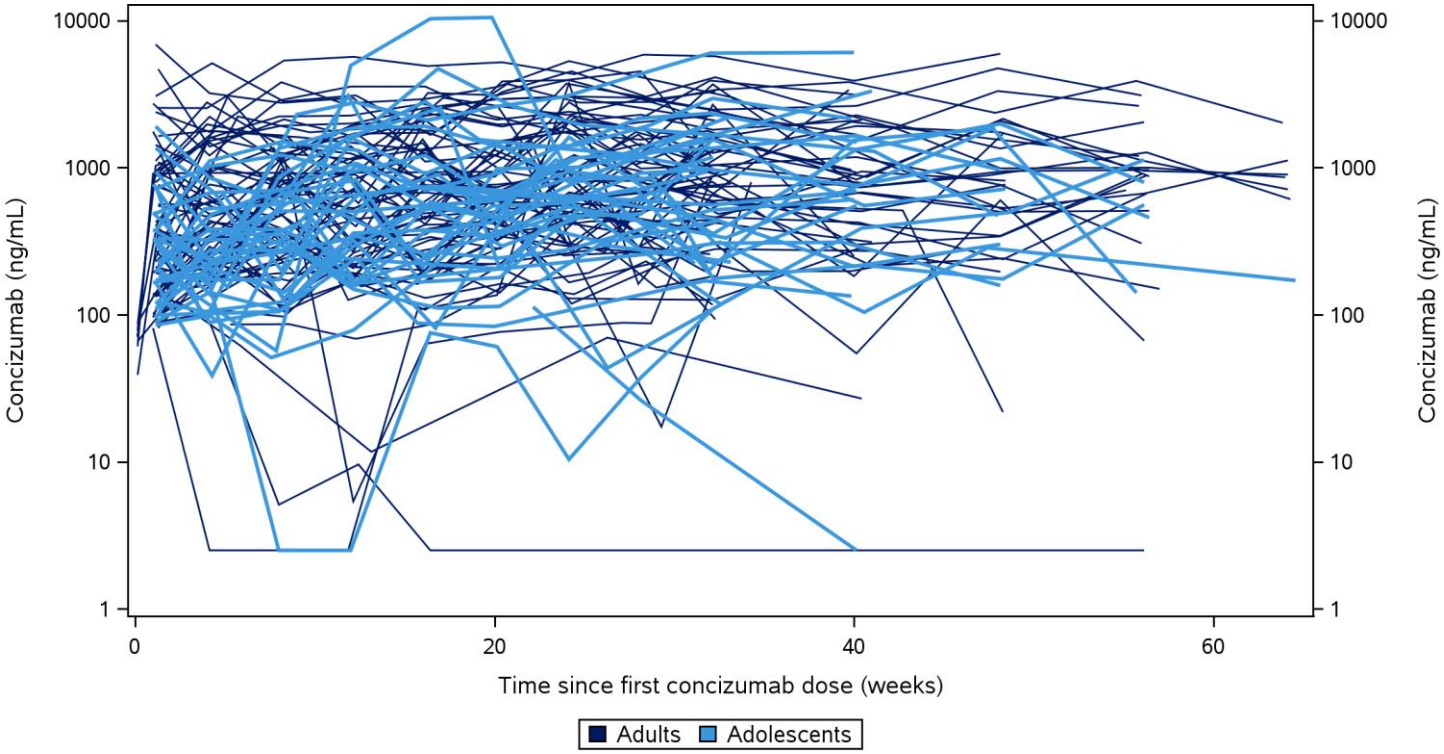
nn7415/nn7415-summary/clinpharm_fda_nda_20220627_er
27JUN2022:16:27:23 - t-pkparmdescsas.sas/t-pkparmauchaemdescsas.txt

6.1.22 Ratio between maximum concizumab plasma concentration and pre-dose trough concizumab plasma concentration - 24-hour profile - by haemophilia type - week 24 - descriptive statistics - HAwI and HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	Concizumab PPX (arms 2-4)		
	HAwI	HBwI	Total
N in SAS	71	43	114
N in SAS and ADS	62	37	99
Week 24			
N	42	27	69
Median	1.2	1.4	1.4
P25 ; P75	1.0 ; 1.7	1.1 ; 1.7	1.1 ; 1.7
Mean (SD)	2.6 (6.6)	1.5 (0.5)	2.2 (5.2)
Min ; Max	1.0 ; 44.0	1.0 ; 3.2	1.0 ; 44.0

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, N: number of patients, SD: standard deviation, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile.
Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2, 3 and 4). Week numbers are relative to the relevant baseline.

6.1.23 Pre-dose trough concizumab plasma concentration (ng/mL) - by age group - spaghetti plot - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311



HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen.
Plasma concentrations below lower limit of quantification (LLOQ) are set to half of LLOQ. Lower limit of quantification (LLOQ) for concizumab concentration is 5 ng/mL. Subjects in arm 2, 3 and 4 on concizumab PPX are included.

nn7415/nn7415-summary/clinpharm_fda_nda_20220627_er
27JUN2022:16:27:06 - f-spaghettisas.sas/f-preconcspgsas-age.png

6.1.24 Pre-dose trough concizumab plasma concentration (ng/mL) - by age group - descriptive statistics - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	Concizumab PPX (arms 2-4)	
	Adolescents	Adults
N in SAS	36	78
N in SAS and ADS	34	65
Baseline		
N	33	62
N below LLOQ	33	62
Median	0.0	0.0
P25 ; P75	0.0 ; 0.0	0.0 ; 0.0
Geometric mean (SD)		
CV		
Min ; Max	0.0 ; 0.0	0.0 ; 0.0
Week 24		
N	31	63
N below LLOQ	0	1
Median	647.0	814.0
P25 ; P75	464.0 ; 1150.0	301.0 ; 2190.0
Geometric mean (SD)	560.3 (3.4)	724.2 (4.0)
CV	1.8	2.4
Min ; Max	10.4 ; 3030.0	2.5 ; 5300.0
Week 32		
N	30	62
N below LLOQ	0	1

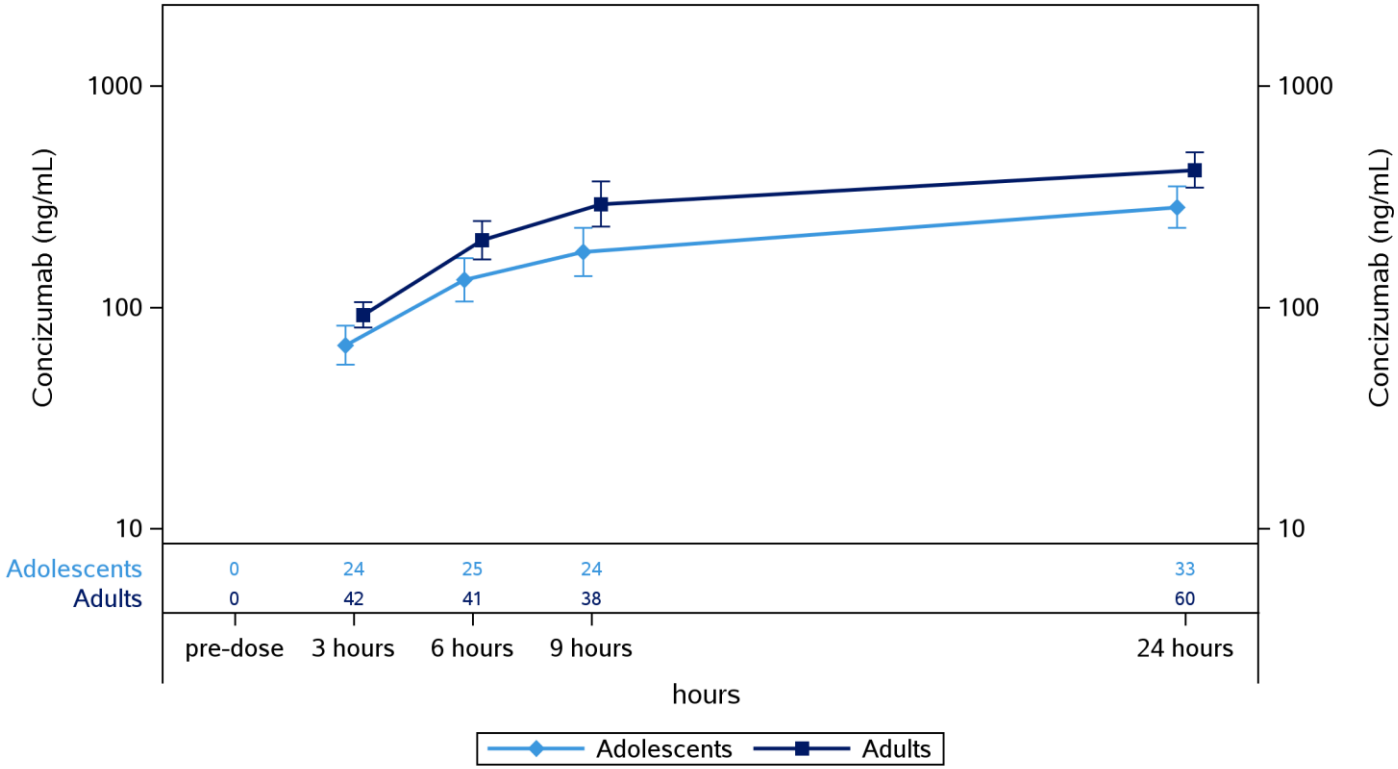
HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, N: number of patients, LLOQ: lower limit of quantification, SD: standard deviation of geometric mean, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile, CV: coefficient of variation (calculated as the square root of the exponential of the squared standard deviation on log scale minus 1).
Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2, 3 and 4). Week numbers are relative to the relevant baseline. Plasma concentrations below lower limit of quantification (LLOQ) are set to half of LLOQ. Lower limit of quantification (LLOQ) for concizumab concentration is 5 ng/mL. Pre-dose concizumab plasma concentrations (below LLOQ) at baseline are set to zero.

Pre-dose trough concizumab plasma concentration (ng/mL) - by age group - descriptive statistics - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	Concizumab PPX (arms 2-4)	
	Adolescents	Adults
Median	481.5	899.5
P25 ; P75	225.0 ; 1540.0	461.0 ; 1660.0
Geometric mean (SD)	581.9 (2.9)	799.3 (3.3)
CV	1.5	1.8
Min ; Max	109.0 ; 6010.0	2.5 ; 5720.0

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, N: number of patients, LLOQ: lower limit of quantification, SD: standard deviation of geometric mean, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile, CV: coefficient of variation (calculated as the square root of the exponential of the squared standard deviation on log scale minus 1).
Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2, 3 and 4). Week numbers are relative to the relevant baseline. Plasma concentrations below lower limit of quantification (LLOQ) are set to half of LLOQ. Lower limit of quantification (LLOQ) for concizumab concentration is 5 ng/mL. Pre-dose concizumab plasma concentrations (below LLOQ) at baseline are set to zero.

6.1.25 Concizumab plasma concentration (ng/mL) - 24-hour profile - by age group - baseline - geometric mean plot - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

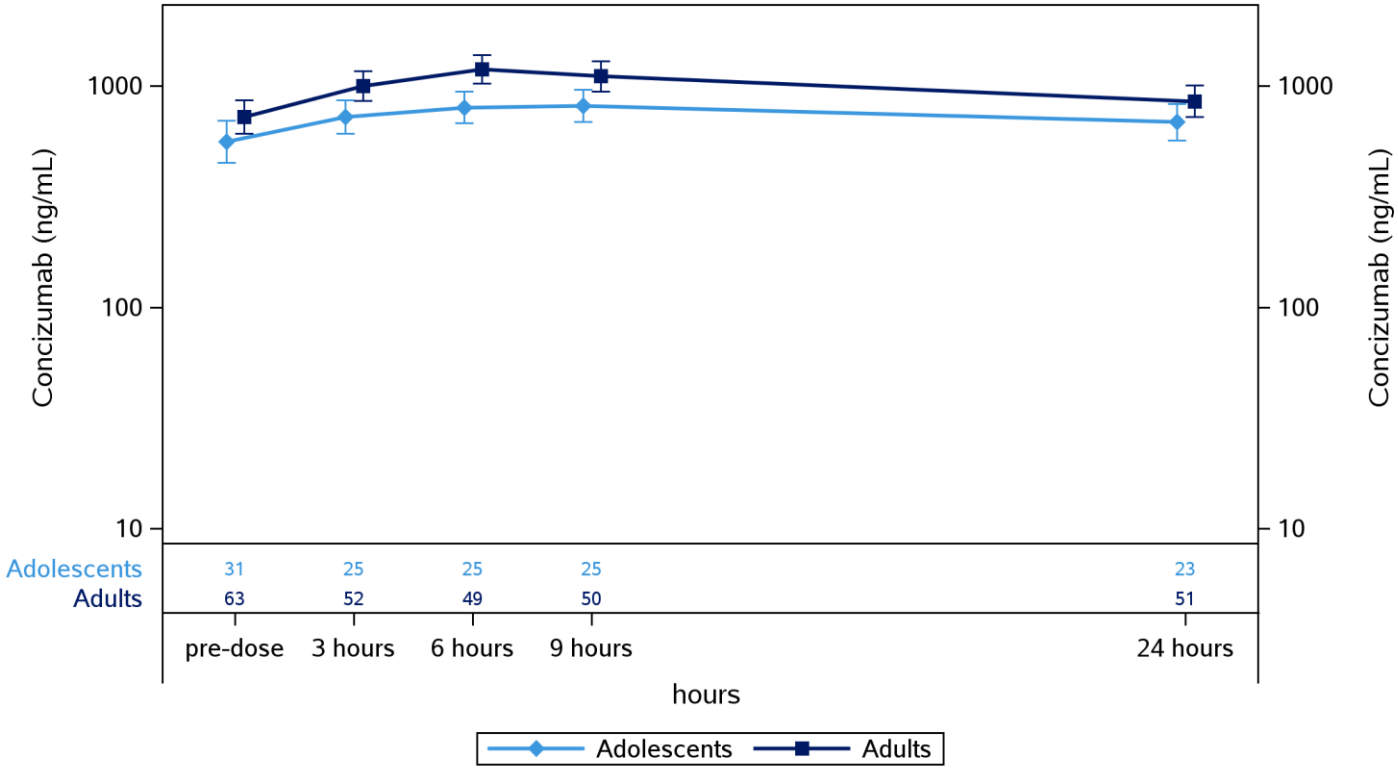


HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen.

Error bars represent +/- standard error of the geometric mean. Plasma concentrations below lower limit of quantification (LLOQ) are set to half of LLOQ. Lower limit of quantification (LLOQ) for concizumab concentration is 5 ng/mL. Values below lower limit of quantification (LLOQ) at time zero are set to zero and are thus not displayed since concentrations on the y-axis are on log scale. Numbers shown in the bottom of the figure reflect the number of patients contributing with non-zero values. Subjects in arm 2, 3 and 4 on concizumab PPX are included.

nn7415/nn7415-summary/clinpharm_fda_nda_20220627_er
27JUN2022:16:25:50 - f-concgeomeansas.sas/f-concbasegeomeansas-age.png

6.1.26 Concizumab plasma concentration (ng/mL) - 24-hour profile - by age group - week 24 - geometric mean plot - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311



HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen.

Error bars represent +/- standard error of the geometric mean. Plasma concentrations below lower limit of quantification (LLOQ) are set to half of LLOQ. Lower limit of quantification (LLOQ) for concizumab concentration is 5 ng/mL. Values below lower limit of quantification (LLOQ) at time zero are set to zero and are thus not displayed since concentrations on the y-axis are on log scale. Numbers shown in the bottom of the figure reflect the number of patients contributing with non-zero values. Subjects in arm 2, 3 and 4 on concizumab PPX are included.

nn7415/nn7415-summary/clinpharm_fda_nda_20220627_er
27JUN2022:16:25:57 - f-concgeomeansas.sas/f-concw24geomeansas-age.png

6.1.27 Concizumab plasma concentration (ng/mL) - 24-hour profile - by age group - baseline and week 24 - descriptive statistics - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	Concizumab PPX (arms 2-4)	
	Adolescents	Adults
N in SAS	36	78
N in SAS and ADS	34	65
Baseline		
Pre-dose		
N	33	62
N below LLOQ	33	62
Geometric mean (SD)		
Min ; Max	0.0 ; 0.0	0.0 ; 0.0
Median	0.0	0.0
P25 ; P75	0.0 ; 0.0	0.0 ; 0.0
CV		
3 hours post dosing		
N	24	42
N below LLOQ	0	0
Geometric mean (SD)	67.4 (2.7)	92.6 (2.4)
Min ; Max	16.4 ; 1610.0	5.9 ; 610.0

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, N: number of patients, LLOQ: lower limit of quantification, SD: standard deviation of geometric mean, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile, CV: coefficient of variation (calculated as the square root of the exponential of the squared standard deviation on log scale minus 1).
Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2, 3 and 4). Week numbers are relative to the relevant baseline. Plasma concentrations below lower limit of quantification (LLOQ) are set to half of LLOQ. Lower limit of quantification (LLOQ) for concizumab concentration is 5 ng/mL. Pre-dose concizumab plasma concentrations (below LLOQ) at baseline are set to zero.

Concizumab plasma concentration (ng/mL) - 24-hour profile - by age group - baseline and week 24 - descriptive statistics - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	Concizumab PPX (arms 2-4)	
	Adolescents	Adults
Median	60.2	99.2
P25 ; P75	36.7 ; 82.6	52.6 ; 143.0
CV	1.3	1.0
6 hours post dosing		
N	25	41
N below LLOQ	0	0
Geometric mean (SD)	133.5 (3.1)	201.2 (3.6)
Min ; Max	23.9 ; 2940.0	6.7 ; 2340.0
Median	88.2	185.0
P25 ; P75	65.3 ; 220.0	79.7 ; 671.0
CV	1.6	2.0
9 hours post dosing		
N	24	38
N below LLOQ	0	0
Geometric mean (SD)	178.0 (3.4)	292.7 (4.3)
Min ; Max	20.0 ; 3000.0	6.4 ; 3160.0
Median	116.0	299.0
P25 ; P75	68.8 ; 382.0	92.2 ; 1030.0
CV	1.9	2.7
24 hours post dosing		
N	33	60
N below LLOQ	0	0

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, N: number of patients, LLOQ: lower limit of quantification, SD: standard deviation of geometric mean, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile, CV: coefficient of variation (calculated as the square root of the exponential of the squared standard deviation on log scale minus 1).
Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2, 3 and 4). Week numbers are relative to the relevant baseline. Plasma concentrations below lower limit of quantification (LLOQ) are set to half of LLOQ. Lower limit of quantification (LLOQ) for concizumab concentration is 5 ng/mL. Pre-dose concizumab plasma concentrations (below LLOQ) at baseline are set to zero.

Concizumab plasma concentration (ng/mL) - 24-hour profile - by age group - baseline and week 24 - descriptive statistics - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	Concizumab PPX (arms 2-4)	
	Adolescents	Adults
Geometric mean (SD)	283.5 (3.5)	417.4 (4.2)
Min ; Max	52.3 ; 3140.0	6.0 ; 5820.0
Median	215.0	546.5
P25 ; P75	110.0 ; 515.0	127.0 ; 1170.0
CV	1.9	2.6
Week 24		
Pre-dose		
N	31	63
N below LLOQ	0	1
Geometric mean (SD)	560.3 (3.4)	724.2 (4.0)
Min ; Max	10.4 ; 3030.0	2.5 ; 5300.0
Median	647.0	814.0
P25 ; P75	464.0 ; 1150.0	301.0 ; 2190.0
CV	1.8	2.4
3 hours post dosing		
N	25	52
N below LLOQ	0	0
Geometric mean (SD)	724.0 (2.4)	997.6 (3.1)
Min ; Max	56.3 ; 2310.0	67.5 ; 6100.0

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, N: number of patients, LLOQ: lower limit of quantification, SD: standard deviation of geometric mean, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile, CV: coefficient of variation (calculated as the square root of the exponential of the squared standard deviation on log scale minus 1).
Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2, 3 and 4). Week numbers are relative to the relevant baseline. Plasma concentrations below lower limit of quantification (LLOQ) are set to half of LLOQ. Lower limit of quantification (LLOQ) for concizumab concentration is 5 ng/mL. Pre-dose concizumab plasma concentrations (below LLOQ) at baseline are set to zero.

Concizumab plasma concentration (ng/mL) - 24-hour profile - by age group - baseline and week 24 - descriptive statistics - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	Concizumab PPX (arms 2-4)	
	Adolescents	Adults
Median	806.0	984.5
P25 ; P75	592.0 ; 1130.0	512.5 ; 2400.0
CV	1.0	1.6
6 hours post dosing		
N	25	49
N below LLOQ	0	0
Geometric mean (SD)	799.2 (2.3)	1185.9 (2.9)
Min ; Max	70.4 ; 2810.0	72.6 ; 6580.0
Median	827.0	1310.0
P25 ; P75	710.0 ; 1290.0	563.0 ; 2680.0
CV	1.0	1.4
9 hours post dosing		
N	25	50
N below LLOQ	0	0
Geometric mean (SD)	811.1 (2.3)	1104.0 (3.1)
Min ; Max	68.5 ; 2950.0	84.7 ; 6710.0
Median	910.0	1250.0
P25 ; P75	688.0 ; 1170.0	531.0 ; 2860.0
CV	1.0	1.6
24 hours post dosing		
N	23	51
N below LLOQ	0	0

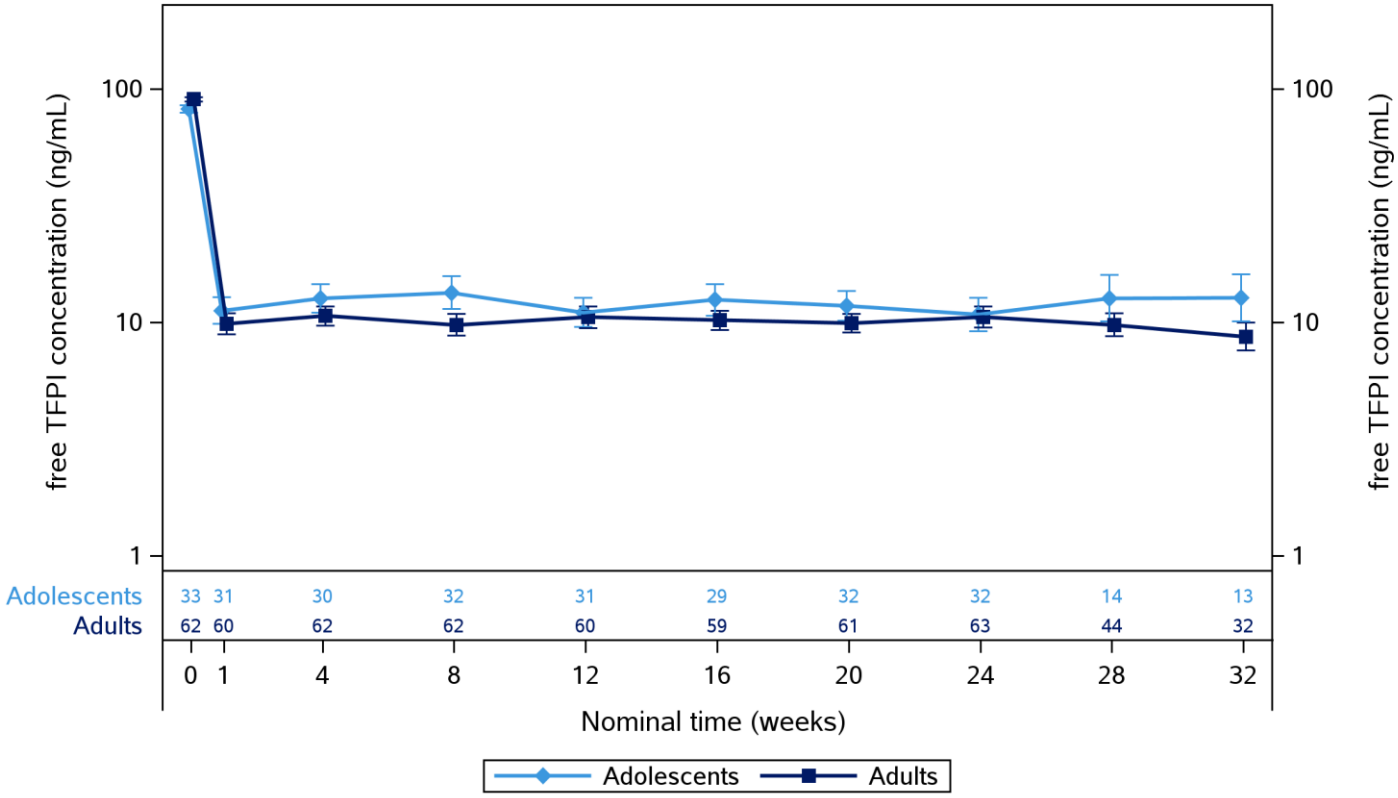
HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, N: number of patients, LLOQ: lower limit of quantification, SD: standard deviation of geometric mean, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile, CV: coefficient of variation (calculated as the square root of the exponential of the squared standard deviation on log scale minus 1).
Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2, 3 and 4). Week numbers are relative to the relevant baseline. Plasma concentrations below lower limit of quantification (LLOQ) are set to half of LLOQ. Lower limit of quantification (LLOQ) for concizumab concentration is 5 ng/mL. Pre-dose concizumab plasma concentrations (below LLOQ) at baseline are set to zero.

Concizumab plasma concentration (ng/mL) - 24-hour profile - by age group - baseline and week 24 - descriptive statistics - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	Concizumab PPX (arms 2-4)	
	Adolescents	Adults
Geometric mean (SD)	685.6 (2.5)	852.4 (3.2)
Min ; Max	62.3 ; 2890.0	81.7 ; 6300.0
Median	835.0	851.0
P25 ; P75	367.0 ; 1090.0	387.0 ; 2120.0
CV	1.2	1.7

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, N: number of patients, LLOQ: lower limit of quantification, SD: standard deviation of geometric mean, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile, CV: coefficient of variation (calculated as the square root of the exponential of the squared standard deviation on log scale minus 1).
Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2, 3 and 4). Week numbers are relative to the relevant baseline. Plasma concentrations below lower limit of quantification (LLOQ) are set to half of LLOQ. Lower limit of quantification (LLOQ) for concizumab concentration is 5 ng/mL. Pre-dose concizumab plasma concentrations (below LLOQ) at baseline are set to zero.

6.1.28 Pre-dose free tissue factor pathway inhibitor (TFPI) concentration (ng/mL) - by age group - geometric mean plot - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311



HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen.
Error bars represent +/- standard error of the geometric mean. Plasma concentrations below lower limit of quantification (LLOQ) are set to half of LLOQ. Lower limit of quantification (LLOQ) for free TFPI is 9.6 ng/mL. The normal range for free TFPI in the analyses is from 57.2 to 122.2 ng/mL. Numbers shown in the bottom of the figure reflect the number of patients contributing with non-zero values. Subjects in arm 2, 3 and 4 on concizumab PPX are included.

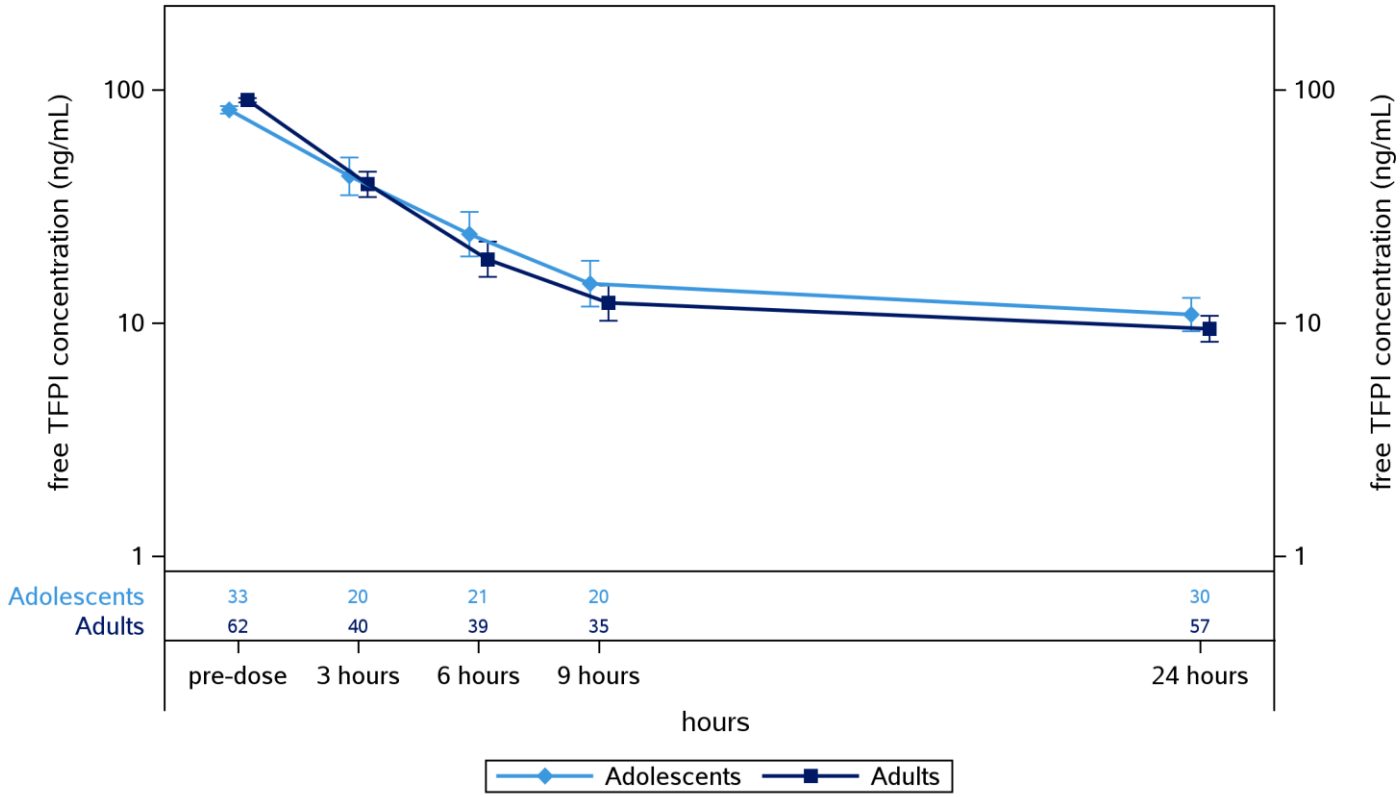
nn7415/nn7415-summary/clinpharm_fda_nda_20220627_er
27JUN2022:16:26:00 - f-concgeomeansas.sas/f-tfpipregeomeansas-age.png

6.1.29 Pre-dose free tissue factor pathway inhibitor (TFPI) concentration (ng/mL) - by age group - descriptive statistics - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	Concizumab PPX (arms 2-4)	
	Adolescents	Adults
N in SAS	36	78
N in SAS and ADS	34	65
Baseline		
N	33	62
N below LLOQ	0	0
Geometric mean (SD)	82.5 (1.2)	90.8 (1.2)
Min ; Max	42.4 ; 117.6	59.2 ; 150.8
Median	84.4	91.6
P25 ; P75	78.2 ; 91.7	84.1 ; 100.0
CV	0.2	0.2
Week 24		
N	32	63
N below LLOQ	15	26
Geometric mean (SD)	10.9 (2.5)	10.6 (2.3)
Min ; Max	4.8 ; 91.1	4.8 ; 106.6
Median	11.2	11.0
P25 ; P75	4.8 ; 17.4	4.8 ; 15.6
CV	1.2	1.0
Week 32		
N	13	32
N below LLOQ	4	17
Geometric mean (SD)	12.8 (2.3)	8.7 (2.1)
Min ; Max	4.8 ; 47.8	4.8 ; 98.8
Median	11.2	4.8
P25 ; P75	4.8 ; 25.7	4.8 ; 14.2
CV	1.0	0.9

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, N: number of patients, LLOQ: lower limit of quantification, SD: standard deviation of geometric mean, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile, CV: coefficient of variation (calculated as the square root of the exponential of the squared standard deviation on log scale minus 1).
Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2, 3 and 4). Week numbers are relative to the relevant baseline.

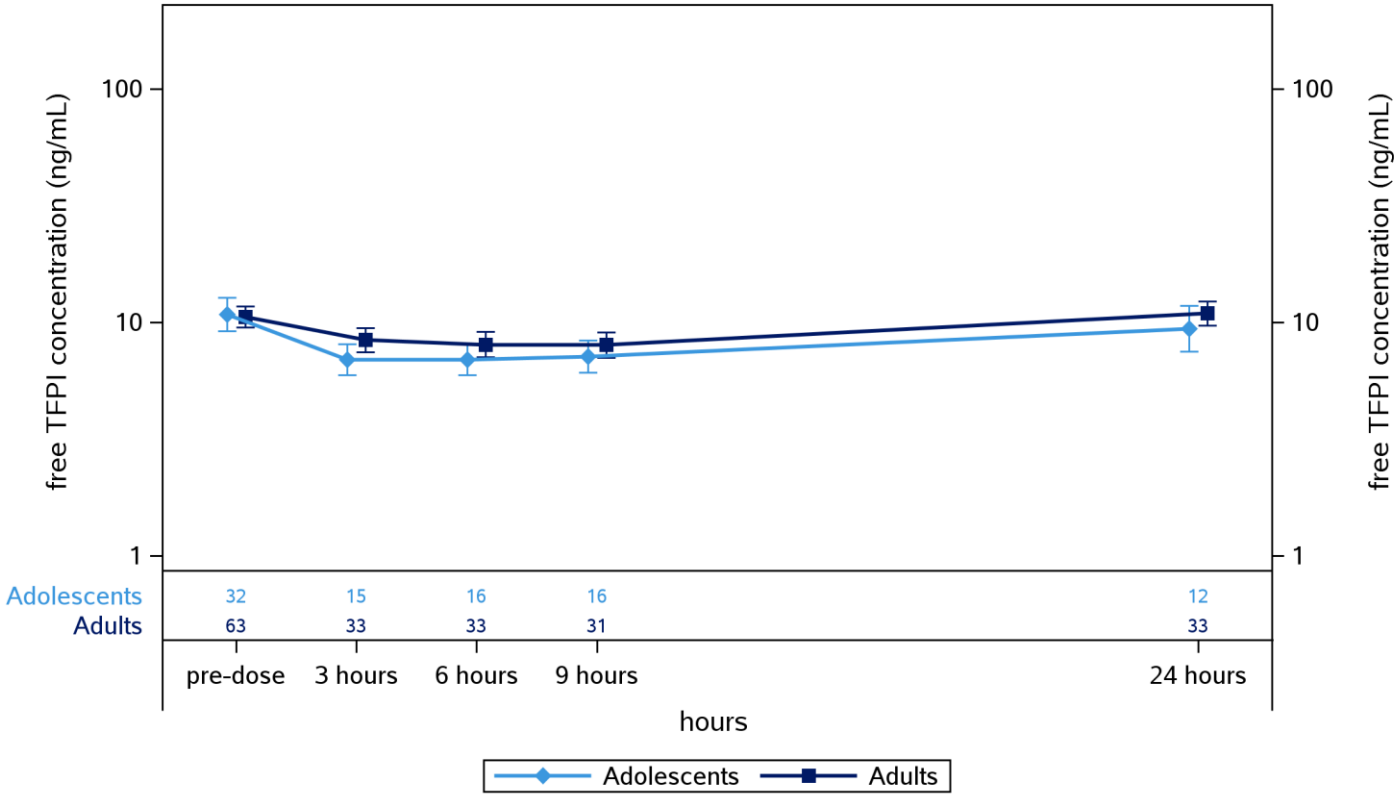
6.1.30 Free tissue factor pathway inhibitor (TFPI) concentration (ng/mL) - 24-hour profile - by age group - baseline - geometric mean plot - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311



HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen.
Error bars represent +/- standard error of the geometric mean. Plasma concentrations below lower limit of quantification (LLOQ) are set to half of LLOQ. Lower limit of quantification (LLOQ) for free TFPI is 9.6 ng/mL. The normal range for free TFPI in the analyses is from 57.2 to 122.2 ng/mL. Numbers shown in the bottom of the figure reflect the number of patients contributing with non-zero values. Subjects in arm 2, 3 and 4 on concizumab PPX are included.

nn7415/nn7415-summary/clinpharm_fda_nda_20220627_er
27JUN2022:16:26:04 - f-concgeomeansas.sas/f-tfpibasegeomeansas-age.png

6.1.31 Free tissue factor pathway inhibitor (TFPI) concentration (ng/mL) - 24-hour profile - by age group - week 24 - geometric mean plot - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311



HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen.
Error bars represent +/- standard error of the geometric mean. Plasma concentrations below lower limit of quantification (LLOQ) are set to half of LLOQ. Lower limit of quantification (LLOQ) for free TFPI is 9.6 ng/mL. The normal range for free TFPI in the analyses is from 57.2 to 122.2 ng/mL. Numbers shown in the bottom of the figure reflect the number of patients contributing with non-zero values. Subjects in arm 2, 3 and 4 on concizumab PPX are included.

nn7415/nn7415-summary/clinpharm_fda_nda_20220627_er
27JUN2022:16:26:05 - f-concgeomeansas.sas/f-tfpi24wgeomeansas-age.png

6.1.32 Free tissue factor pathway inhibitor (TFPI) concentration (ng/mL) - 24-hour profile - by age group - baseline and week 24 - descriptive statistics - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	Concizumab PPX (arms 2-4)	
	Adolescents	Adults
N in SAS	36	78
N in SAS and ADS	34	65
Baseline		
Pre-dose		
N	33	62
N below LLOQ	0	0
Geometric mean (SD)	82.5 (1.2)	90.8 (1.2)
Min ; Max	42.4 ; 117.6	59.2 ; 150.8
Median	84.4	91.6
P25 ; P75	78.2 ; 91.7	84.1 ; 100.0
CV	0.2	0.2
3 hours post dosing		
N	20	40
N below LLOQ	2	3
Geometric mean (SD)	42.8 (2.3)	39.6 (2.2)

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, N: number of patients, LLOQ: lower limit of quantification, SD: standard deviation of geometric mean, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile, CV: coefficient of variation (calculated as the square root of the exponential of the squared standard deviation on log scale minus 1).
Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2, 3 and 4). Week numbers are relative to the relevant baseline. Plasma concentrations below lower limit of quantification (LLOQ) are set to half of LLOQ. Lower limit of quantification (LLOQ) for free TFPI is 9.6 ng/mL. The normal range for free TFPI in the analyses is from 57.2 to 122.2 ng/mL. Numbers shown in the bottom of the figure reflect the number of patients contributing with non-zero values. Subjects in arm 2, 3 and 4 on concizumab PPX are included.

Free tissue factor pathway inhibitor (TFPI) concentration (ng/mL) - 24-hour profile - by age group - baseline and week 24 - descriptive statistics - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	Concizumab PPX (arms 2-4)	
	Adolescents	Adults
Min ; Max	4.8 ; 89.1	4.8 ; 107.1
Median	58.6	50.0
P25 ; P75	39.1 ; 71.8	32.3 ; 64.9
CV	1.0	0.9
6 hours post dosing		
N	21	39
N below LLOQ	5	13
Geometric mean (SD)	24.2 (2.7)	18.9 (2.9)
Min ; Max	4.8 ; 72.3	4.8 ; 89.6
Median	32.0	26.5
P25 ; P75	12.6 ; 55.4	4.8 ; 50.5
CV	1.3	1.5
9 hours post dosing		
N	20	35
N below LLOQ	8	16
Geometric mean (SD)	14.8 (2.8)	12.2 (2.8)
Min ; Max	4.8 ; 71.5	4.8 ; 94.1
Median	18.9	10.7
P25 ; P75	4.8 ; 38.7	4.8 ; 29.9
CV	1.3	1.4
24 hours post dosing		

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, N: number of patients, LLOQ: lower limit of quantification, SD: standard deviation of geometric mean, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile, CV: coefficient of variation (calculated as the square root of the exponential of the squared standard deviation on log scale minus 1).
Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2, 3 and 4). Week numbers are relative to the relevant baseline. Plasma concentrations below lower limit of quantification (LLOQ) are set to half of LLOQ. Lower limit of quantification (LLOQ) for free TFPI is 9.6 ng/mL. The normal range for free TFPI in the analyses is from 57.2 to 122.2 ng/mL. Numbers shown in the bottom of the figure reflect the number of patients contributing with non-zero values. Subjects in arm 2, 3 and 4 on concizumab PPX are included.

Free tissue factor pathway inhibitor (TFPI) concentration (ng/mL) - 24-hour profile - by age group - baseline and week 24 - descriptive statistics - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	Concizumab PPX (arms 2-4)	
	Adolescents	Adults
N	30	57
N below LLOQ	15	35
Geometric mean (SD)	10.9 (2.5)	9.5 (2.6)
Min ; Max	4.8 ; 66.1	4.8 ; 97.7
Median	8.2	4.8
P25 ; P75	4.8 ; 22.2	4.8 ; 18.5
CV	1.1	1.2
Week 24		
Pre-dose		
N	32	63
N below LLOQ	15	26
Geometric mean (SD)	10.9 (2.5)	10.6 (2.3)
Min ; Max	4.8 ; 91.1	4.8 ; 106.6
Median	11.2	11.0
P25 ; P75	4.8 ; 17.4	4.8 ; 15.6
CV	1.2	1.0
3 hours post dosing		
N	15	33

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, N: number of patients, LLOQ: lower limit of quantification, SD: standard deviation of geometric mean, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile, CV: coefficient of variation (calculated as the square root of the exponential of the squared standard deviation on log scale minus 1).
Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2, 3 and 4). Week numbers are relative to the relevant baseline. Plasma concentrations below lower limit of quantification (LLOQ) are set to half of LLOQ. Lower limit of quantification (LLOQ) for free TFPI is 9.6 ng/mL. The normal range for free TFPI in the analyses is from 57.2 to 122.2 ng/mL. Numbers shown in the bottom of the figure reflect the number of patients contributing with non-zero values. Subjects in arm 2, 3 and 4 on concizumab PPX are included.

Free tissue factor pathway inhibitor (TFPI) concentration (ng/mL) - 24-hour profile - by age group - baseline and week 24 - descriptive statistics - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	Concizumab PPX (arms 2-4)	
	Adolescents	Adults
N below LLOQ	10	17
Geometric mean (SD)	7.0 (1.8)	8.4 (2.0)
Min ; Max	4.8 ; 25.7	4.8 ; 69.7
Median	4.8	4.8
P25 ; P75	4.8 ; 11.6	4.8 ; 13.4
CV	0.6	0.8
6 hours post dosing		
N	16	33
N below LLOQ	11	19
Geometric mean (SD)	7.0 (1.9)	8.1 (2.0)
Min ; Max	4.8 ; 31.7	4.8 ; 68.6
Median	4.8	4.8
P25 ; P75	4.8 ; 10.9	4.8 ; 11.5
CV	0.7	0.8
9 hours post dosing		
N	16	31
N below LLOQ	11	18
Geometric mean (SD)	7.2 (1.9)	8.0 (2.0)
Min ; Max	4.8 ; 26.9	4.8 ; 55.0
Median	4.8	4.8
P25 ; P75	4.8 ; 12.4	4.8 ; 11.6
CV	0.7	0.8

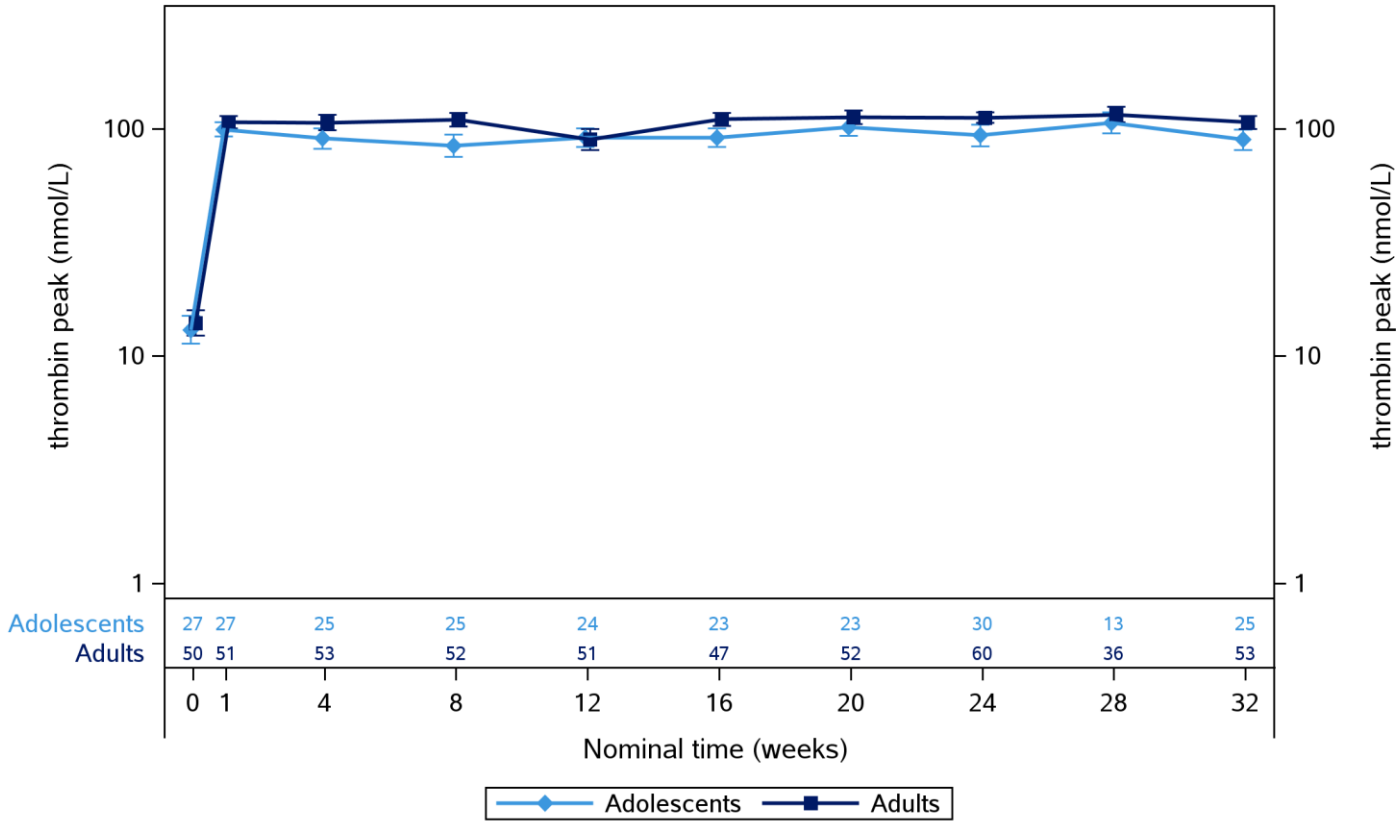
HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, N: number of patients, LLOQ: lower limit of quantification, SD: standard deviation of geometric mean, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile, CV: coefficient of variation (calculated as the square root of the exponential of the squared standard deviation on log scale minus 1).
Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2, 3 and 4). Week numbers are relative to the relevant baseline. Plasma concentrations below lower limit of quantification (LLOQ) are set to half of LLOQ. Lower limit of quantification (LLOQ) for free TFPI is 9.6 ng/mL. The normal range for free TFPI in the analyses is from 57.2 to 122.2 ng/mL. Numbers shown in the bottom of the figure reflect the number of patients contributing with non-zero values. Subjects in arm 2, 3 and 4 on concizumab PPX are included.

Free tissue factor pathway inhibitor (TFPI) concentration (ng/mL) - 24-hour profile - by age group - baseline and week 24 - descriptive statistics - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	Concizumab PPX (arms 2-4)	
	Adolescents	Adults
24 hours post dosing		
N	12	33
N below LLOQ	6	11
Geometric mean (SD)	9.4 (2.2)	11.0 (2.0)
Min ; Max	4.8 ; 33.9	4.8 ; 71.1
Median	7.5	12.6
P25 ; P75	4.8 ; 17.4	4.8 ; 17.3
CV	0.9	0.8

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, N: number of patients, LLOQ: lower limit of quantification, SD: standard deviation of geometric mean, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile, CV: coefficient of variation (calculated as the square root of the exponential of the squared standard deviation on log scale minus 1).
Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2, 3 and 4). Week numbers are relative to the relevant baseline. Plasma concentrations below lower limit of quantification (LLOQ) are set to half of LLOQ. Lower limit of quantification (LLOQ) for free TFPI is 9.6 ng/mL. The normal range for free TFPI in the analyses is from 57.2 to 122.2 ng/mL. Numbers shown in the bottom of the figure reflect the number of patients contributing with non-zero values. Subjects in arm 2, 3 and 4 on concizumab PPX are included.

6.1.33 Pre-dose thrombin peak (nmol/L) - by age group - geometric mean plot - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311



HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen.
Error bars represent +/- standard error of the geometric mean. The normal range for thrombin peak in the analyses is from 26 to 147 nmol/L.
Numbers shown in the bottom of the figure reflect the number of patients contributing with non-zero values. Subjects in arm 2, 3 and 4 on concizumab PPX are included.

nn7415/nn7415-summary/clinpharm_fda_nda_20220627_er
27JUN2022:16:26:10 - f-concgeomeansas.sas/f-thrompregeomeansas-age.png

6.1.34 Pre-dose thrombin peak (nmol/L) - by age group - descriptive statistics - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	Concizumab PPX (arms 2-4)	
	Adolescents	Adults
N in SAS	36	78
N in SAS and ADS	34	65
Baseline		
N	27	50
Geometric mean (SD)	13.1 (2.1)	14.0 (2.4)
Min ; Max	3.0 ; 52.0	1.0 ; 88.0
Median	16.0	14.0
P25 ; P75	8.0 ; 20.0	8.0 ; 25.0
CV	0.8	1.1
Week 24		
N	30	60
Geometric mean (SD)	93.4 (1.8)	111.9 (1.5)
Min ; Max	14.0 ; 159.0	19.0 ; 198.0
Median	106.5	122.5
P25 ; P75	90.0 ; 135.0	101.0 ; 140.0
CV	0.7	0.4
Week 32		
N	25	53
Geometric mean (SD)	89.5 (1.7)	106.5 (1.6)

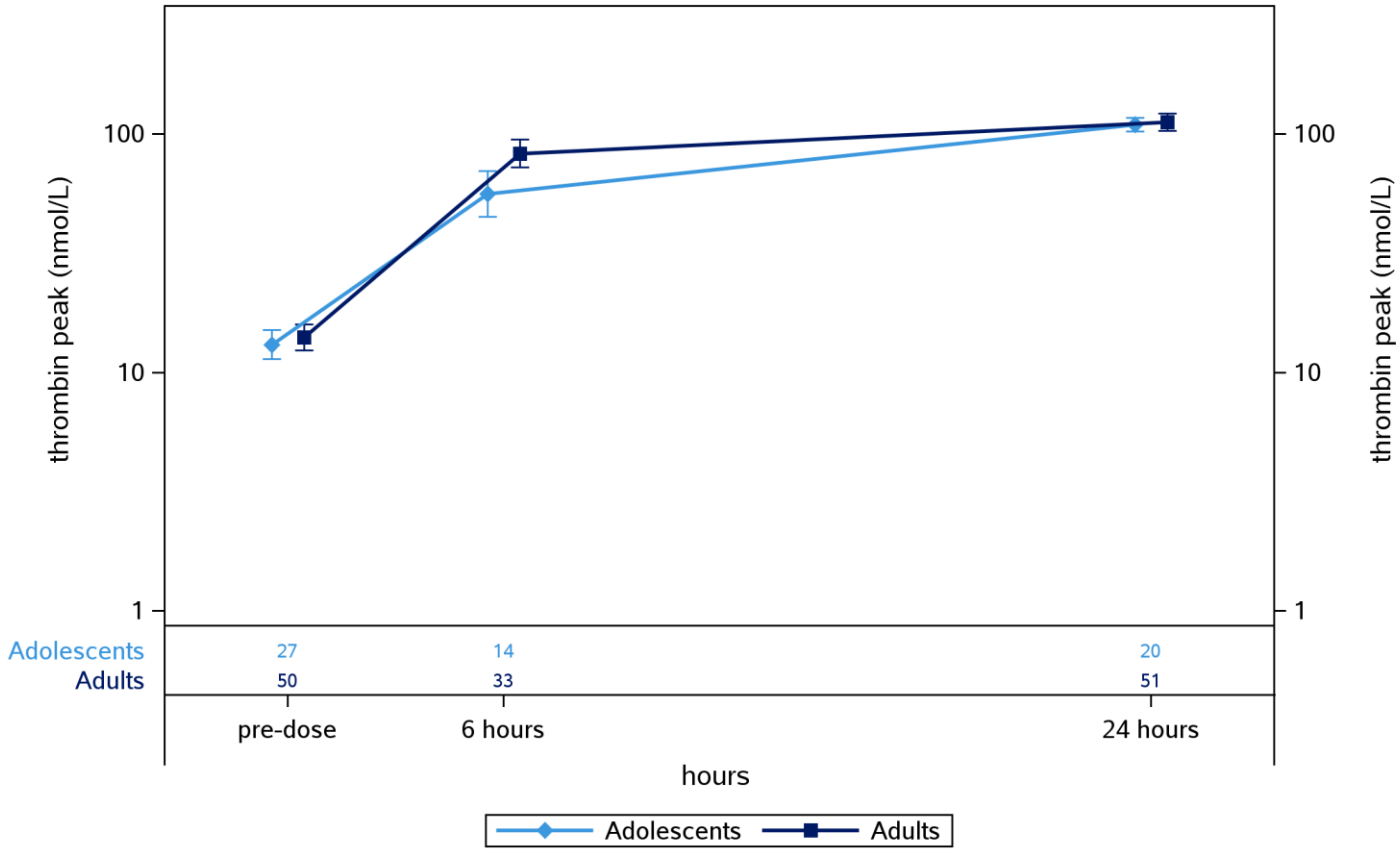
HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, N: number of patients, SD: standard deviation of geometric mean, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile, CV: coefficient of variation (calculated as the square root of the exponential of the squared standard deviation on log scale minus 1).
Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2, 3 and 4). Week numbers are relative to the relevant baseline. The normal range for thrombin peak in the analyses is from 26 to 147 nmol/L.

Pre-dose thrombin peak (nmol/L) - by age group - descriptive statistics - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	Concizumab PPX (arms 2-4)	
	Adolescents	Adults
Min ; Max	26.0 ; 153.0	9.0 ; 185.0
Median	108.0	119.0
P25 ; P75	84.0 ; 122.0	95.0 ; 143.0
CV	0.5	0.5

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, N: number of patients, SD: standard deviation of geometric mean, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile, CV: coefficient of variation (calculated as the square root of the exponential of the squared standard deviation on log scale minus 1).
Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2, 3 and 4). Week numbers are relative to the relevant baseline. The normal range for thrombin peak in the analyses is from 26 to 147 nmol/L.

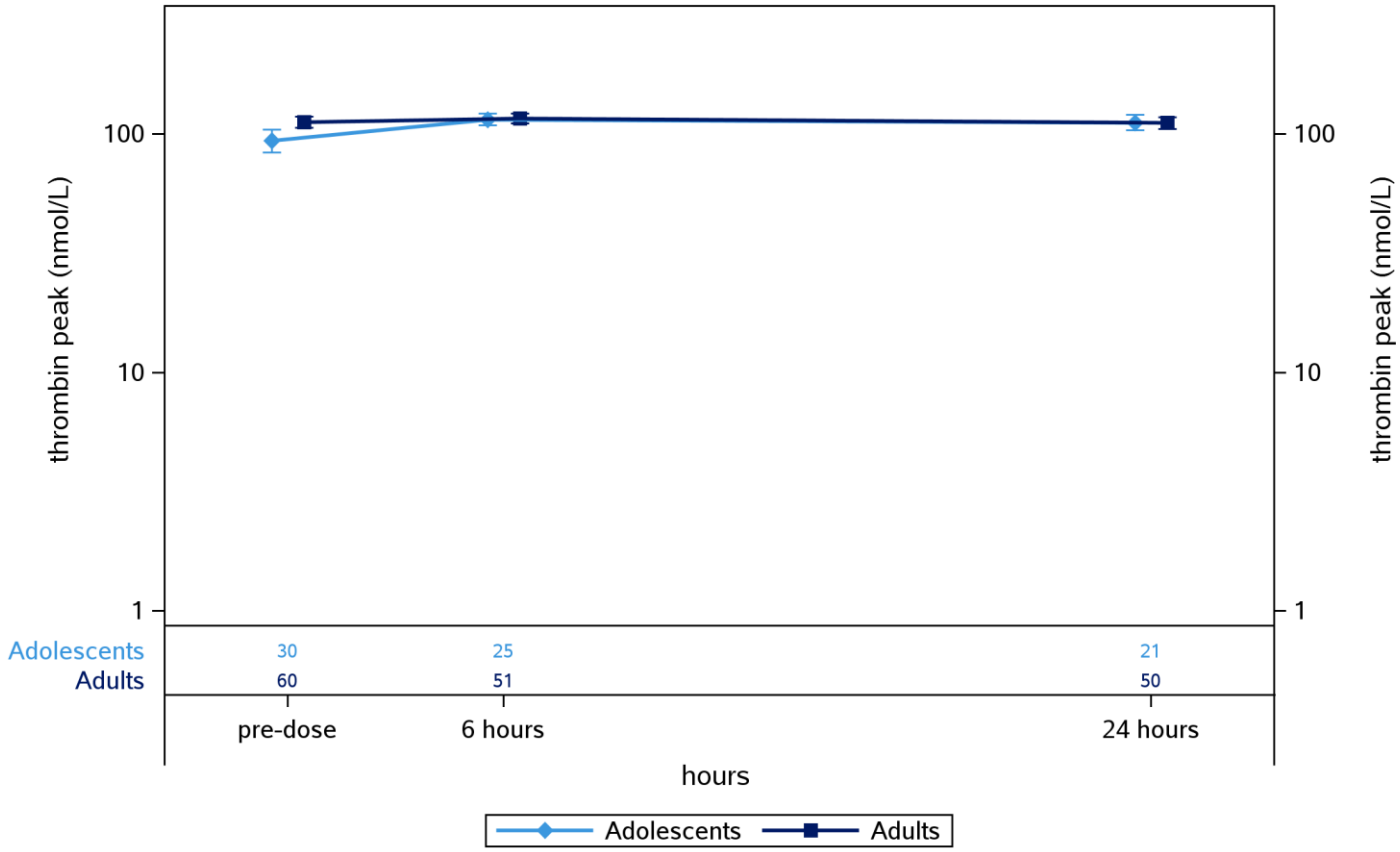
6.1.35 Thrombin peak (nmol/L) - 24-hour profile - by age group - baseline - geometric mean plot - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311



HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen.
Error bars represent +/- standard error of the geometric mean. The normal range for thrombin peak in the analyses is from 26 to 147 nmol/L.
Subjects in arm 2, 3 and 4 on concizumab PPX are included.

nn7415/nn7415-summary/clinpharm_fda_nda_20220627_er
27JUN2022:16:26:13 - f-concgeomeansas.sas/f-thrombasegeomeansas-age.png

6.1.36 Thrombin peak (nmol/L) - 24-hour profile - by age group - week 24 - geometric mean plot - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311



HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen.
Error bars represent +/- standard error of the geometric mean. The normal range for thrombin peak in the analyses is from 26 to 147 nmol/L.
Subjects in arm 2, 3 and 4 on concizumab PPX are included.

nn7415/nn7415-summary/clinpharm_fda_nda_20220627_er
27JUN2022:16:26:15 - f-concgeomeansas.sas/f-throm24wgeomeansas-age.png

6.1.37 Thrombin peak (nmol/L) - 24-hour profile - by age group - baseline and week 24 - descriptive statistics - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	Concizumab PPX (arms 2-4)	
	Adolescents	Adults
N in SAS	36	78
N in SAS and ADS	34	65
Baseline		
Pre-dose		
N	27	50
Geometric mean (SD)	13.1 (2.1)	14.0 (2.4)
Min ; Max	3.0 ; 52.0	1.0 ; 88.0
Median	16.0	14.0
P25 ; P75	8.0 ; 20.0	8.0 ; 25.0
CV	0.8	1.1
6 hours post dosing		
N	14	33
Geometric mean (SD)	56.0 (2.3)	82.8 (2.2)
Min ; Max	10.0 ; 132.0	15.0 ; 266.0
Median	63.5	112.0
P25 ; P75	35.0 ; 118.0	46.0 ; 153.0
CV	1.0	0.9

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, N: number of patients, SD: standard deviation of geometric mean, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile, CV: coefficient of variation (calculated as the square root of the exponential of the squared standard deviation on log scale minus 1).
Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2, 3 and 4). Week numbers are relative to the relevant baseline. The normal range for thrombin peak in the analyses is from 26 to 147 nmol/L.

Thrombin peak (nmol/L) - 24-hour profile - by age group - baseline and week 24 - descriptive statistics - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	Concizumab PPX (arms 2-4)	
	Adolescents	Adults
24 hours post dosing		
N	20	51
Geometric mean (SD)	109.3 (1.3)	112.0 (1.8)
Min ; Max	49.0 ; 174.0	13.0 ; 234.0
Median	110.5	126.0
P25 ; P75	94.5 ; 130.0	91.0 ; 167.0
CV	0.3	0.7
Week 24		
Pre-dose		
N	30	60
Geometric mean (SD)	93.4 (1.8)	111.9 (1.5)
Min ; Max	14.0 ; 159.0	19.0 ; 198.0
Median	106.5	122.5
P25 ; P75	90.0 ; 135.0	101.0 ; 140.0
CV	0.7	0.4
6 hours post dosing		
N	25	51
Geometric mean (SD)	115.0 (1.3)	116.3 (1.4)
Min ; Max	50.0 ; 161.0	27.0 ; 212.0
Median	121.0	123.0

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, N: number of patients, SD: standard deviation of geometric mean, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile, CV: coefficient of variation (calculated as the square root of the exponential of the squared standard deviation on log scale minus 1).
Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2, 3 and 4). Week numbers are relative to the relevant baseline. The normal range for thrombin peak in the analyses is from 26 to 147 nmol/L.

Thrombin peak (nmol/L) - 24-hour profile - by age group - baseline and week 24 - descriptive statistics - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	Concizumab PPX (arms 2-4)	
	Adolescents	Adults
P25 ; P75	95.0 ; 143.0	98.0 ; 147.0
CV	0.3	0.3
24 hours post dosing		
N	21	50
Geometric mean (SD)	111.7 (1.4)	111.1 (1.5)
Min ; Max	35.0 ; 165.0	21.0 ; 185.0
Median	114.0	123.0
P25 ; P75	105.0 ; 133.0	97.0 ; 140.0
CV	0.3	0.4

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, N: number of patients, SD: standard deviation of geometric mean, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile, CV: coefficient of variation (calculated as the square root of the exponential of the squared standard deviation on log scale minus 1).
Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2, 3 and 4). Week numbers are relative to the relevant baseline. The normal range for thrombin peak in the analyses is from 26 to 147 nmol/L.

6.1.38 Thrombin generation - thrombin lag time (min), velocity index (nM/min), endogenous thrombin potential, endogenous thrombin potential ratio and time to thrombin peak (min) - by age group - baseline and week 24 - descriptive statistics - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	Concizumab PPX (arms 2-4)	
	Adolescents	Adults
N in SAS	36	78
N in SAS and ADS	34	65
Baseline		
Thrombin lag time		
N	27	50
Mean (SD)	4.6 (1.2)	4.8 (1.9)
Min ; Max	3.0 ; 7.4	2.7 ; 10.9
Median	4.4	4.2
P25 ; P75	3.7 ; 5.3	3.7 ; 5.3
Velocity index		
N	25	48
Mean (SD)	1.2 (1.1)	2.0 (2.4)
Min ; Max	0.0 ; 3.0	0.0 ; 12.0
Median	1.0	1.0
P25 ; P75	0.0 ; 2.0	1.0 ; 2.0
Endogenous thrombin potential		
N	27	50
Mean (SD)	366.3 (275.0)	391.1 (322.9)

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, N: number of patients, SD: standard deviation, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile.
Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2, 3 and 4). Week numbers are relative to the relevant baseline. The normal range for thrombin lag time in the analyses is from 2 to 11.3 min. The normal range for velocity index in the analyses is from 2 to 36 nM/min. The normal range for endogenous thrombin potential in the analyses is from 408 to 1394 min*nmol/L. The normal range for ETP plasma normalised in the analyses is from 0.57 to 1.56 (ratio). The normal range for time to thrombin peak in the analyses is from 6.4 to 16.4 min.

Thrombin generation - thrombin lag time (min), velocity index (nM/min), endogenous thrombin potential, endogenous thrombin potential ratio and time to thrombin peak (min) - by age group - baseline and week 24 - descriptive statistics - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	Concizumab PPX (arms 2-4)	
	Adolescents	Adults
Min ; Max	95.0 ; 1236.0	47.0 ; 1485.0
Median	308.0	285.5
P25 ; P75	179.0 ; 425.0	181.0 ; 534.0
Endogenous thrombin potential ratio		
N	27	50
Mean (SD)	0.4 (0.3)	0.4 (0.4)
Min ; Max	0.1 ; 1.7	0.0 ; 1.8
Median	0.3	0.3
P25 ; P75	0.2 ; 0.4	0.2 ; 0.6
Time to thrombin peak		
N	27	50
Mean (SD)	18.7 (4.4)	17.9 (6.0)
Min ; Max	11.7 ; 28.8	9.1 ; 39.6
Median	18.4	16.4
P25 ; P75	15.6 ; 21.6	14.5 ; 20.6

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, N: number of patients, SD: standard deviation, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile.
Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2, 3 and 4). Week numbers are relative to the relevant baseline. The normal range for thrombin lag time in the analyses is from 2 to 11.3 min. The normal range for velocity index in the analyses is from 2 to 36 nM/min. The normal range for endogenous thrombin potential in the analyses is from 408 to 1394 min*nmol/L. The normal range for ETP plasma normalised in the analyses is from 0.57 to 1.56 (ratio). The normal range for time to thrombin peak in the analyses is from 6.4 to 16.4 min.

Thrombin generation - thrombin lag time (min), velocity index (nM/min), endogenous thrombin potential, endogenous thrombin potential ratio and time to thrombin peak (min) - by age group - baseline and week 24 - descriptive statistics - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	Concizumab PPX (arms 2-4)	
	Adolescents	Adults
Week 24		
Thrombin lag time		
N	32	64
Mean (SD)	4.1 (1.0)	4.1 (0.9)
Min ; Max	2.5 ; 7.6	2.9 ; 7.0
Median	4.0	4.0
P25 ; P75	3.5 ; 4.5	3.6 ; 4.4
Velocity index		
N	31	60
Mean (SD)	12.8 (6.7)	14.2 (7.9)
Min ; Max	0.0 ; 26.0	0.0 ; 46.0
Median	13.0	13.5
P25 ; P75	10.0 ; 18.0	10.0 ; 17.0
Endogenous thrombin potential		
N	32	64
Mean (SD)	1231.8 (454.8)	1377.2 (448.4)
Min ; Max	143.0 ; 2085.0	153.0 ; 2711.0
Median	1307.0	1435.5
P25 ; P75	998.0 ; 1590.0	1274.0 ; 1639.0

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, N: number of patients, SD: standard deviation, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile.
Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2, 3 and 4). Week numbers are relative to the relevant baseline. The normal range for thrombin lag time in the analyses is from 2 to 11.3 min. The normal range for velocity index in the analyses is from 2 to 36 nM/min. The normal range for endogenous thrombin potential in the analyses is from 408 to 1394 min*nmol/L. The normal range for ETP plasma normalised in the analyses is from 0.57 to 1.56 (ratio). The normal range for time to thrombin peak in the analyses is from 6.4 to 16.4 min.

Thrombin generation - thrombin lag time (min), velocity index (nM/min), endogenous thrombin potential, endogenous thrombin potential ratio and time to thrombin peak (min) - by age group - baseline and week 24 - descriptive statistics - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	Concizumab PPX (arms 2-4)	
	Adolescents	Adults
Endogenous thrombin potential ratio		
N	32	64
Mean (SD)	1.2 (0.8)	1.2 (0.4)
Min ; Max	0.1 ; 5.0	0.2 ; 2.3
Median	1.2	1.3
P25 ; P75	1.0 ; 1.5	1.1 ; 1.5
Time to thrombin peak		
N	32	64
Mean (SD)	13.5 (4.7)	13.0 (2.5)
Min ; Max	8.9 ; 28.1	7.3 ; 20.8
Median	12.2	13.0
P25 ; P75	10.5 ; 14.0	11.8 ; 14.2

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, N: number of patients, SD: standard deviation, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile.
Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2, 3 and 4). Week numbers are relative to the relevant baseline. The normal range for thrombin lag time in the analyses is from 2 to 11.3 min. The normal range for velocity index in the analyses is from 2 to 36 nM/min. The normal range for endogenous thrombin potential in the analyses is from 408 to 1394 min*nmol/L. The normal range for ETP plasma normalised in the analyses is from 0.57 to 1.56 (ratio). The normal range for time to thrombin peak in the analyses is from 6.4 to 16.4 min.

6.1.39 Maximum concizumab plasma concentration (ng/mL) - 24-hour profile - by age group - baseline and week 24 - descriptive statistics - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	Concizumab PPX (arms 2-4)	
	Adolescents	Adults
N in SAS	36	78
N in SAS and ADS	34	65
Baseline		
N	24	39
Median	229.0	571.0
P25 ; P75	84.0 ; 1305.0	119.0 ; 1670.0
Geometric mean (SD)	322.1 (3.8)	426.1 (4.4)
CV	2.2	2.8
Min ; Max	64.4 ; 3140.0	6.7 ; 5820.0
Week 24		
N	23	46
Median	919.0	1370.0
P25 ; P75	710.0 ; 1420.0	679.0 ; 2860.0
Geometric mean (SD)	878.9 (2.3)	1344.8 (2.8)
CV	1.0	1.4
Min ; Max	70.4 ; 2950.0	110.0 ; 6710.0

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, N: number of patients, SD: standard deviation of geometric mean, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile, CV: coefficient of variation (calculated as the square root of the exponential of the squared standard deviation on log scale minus 1).
Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2, 3 and 4). Week numbers are relative to the relevant baseline.

nn7415/nn7415-summary/clinpharm_fda_nda_20220627_er
27JUN2022:16:27:23 - t-pkparmdescsas.sas/t-pkparmcmaxagedescsas.txt

6.1.40 Area under the concizumab plasma concentration-time curve (AUC) (ng*hr/mL) - 24-hour profile - by age group - baseline and week 24 - descriptive statistics - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	Concizumab PPX (arms 2-4)	
	Adolescents	Adults
N in SAS	36	78
N in SAS and ADS	34	65
Baseline		
N	24	39
Median	3473.5	7041.0
P25 ; P75	1538.4 ; 17176.8	2197.3 ; 22268.8
Geometric mean (SD)	4762.9 (3.4)	6581.5 (4.0)
CV	1.9	2.4
Min ; Max	862.3 ; 56638.3	139.7 ; 80570.3
Week 24		
N	23	46
Median	20157.1	24343.5
P25 ; P75	12589.9 ; 26365.1	12602.8 ; 59129.5
Geometric mean (SD)	17416.2 (2.3)	25402.8 (2.8)
CV	1.0	1.4
Min ; Max	1479.5 ; 64335.0	2222.8 ; 145590.0

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, N: number of patients, SD: standard deviation of geometric mean, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile.
Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2, 3 and 4). Week numbers are relative to the relevant baseline.

nn7415/nn7415-summary/clinpharm_fda_nda_20220627_er
27JUN2022:16:27:23 - t-pkparmdescsas.sas/t-pkparmaucagedescsas.txt

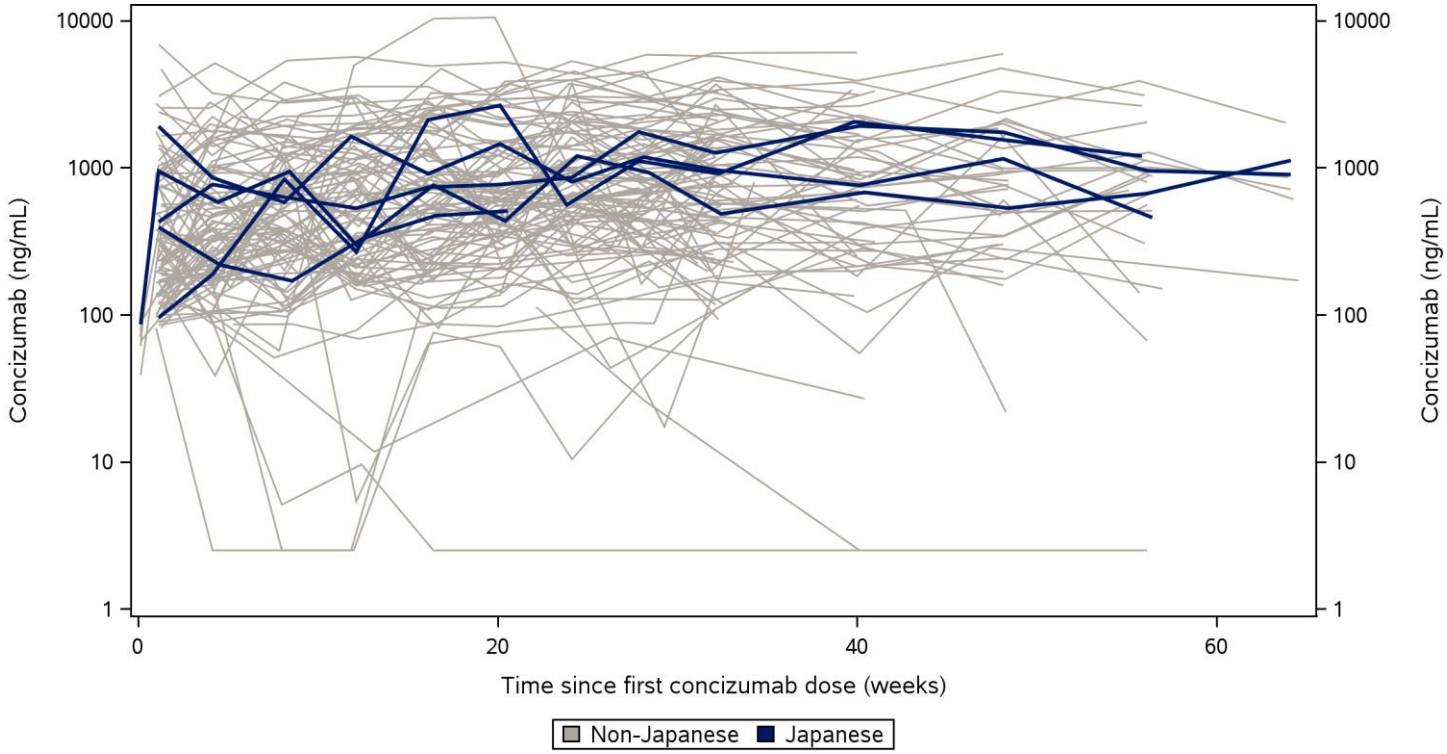
6.1.41 Ratio between maximum concizumab plasma concentration and pre-dose trough concizumab plasma concentration - 24-hour profile - by age group - week 24 - descriptive statistics - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	Concizumab PPX (arms 2-4)	
	Adolescents	Adults
N in SAS	36	78
N in SAS and ADS	34	65
Week 24		
N	23	46
Median	1.4	1.2
P25 ; P75	1.1 ; 1.9	1.1 ; 1.6
Mean (SD)	1.8 (1.2)	2.3 (6.3)
Min ; Max	1.0 ; 6.8	1.0 ; 44.0

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, N: number of patients, SD: standard deviation, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile.
Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2, 3 and 4). Week numbers are relative to the relevant baseline.

nn7415/nn7415-summary/clinpharm_fda_nda_20220627_er
27JUN2022:16:27:24 - t-pkparmdescsas.sas/t-pkparmcmax2trfagedescsas.txt

6.1.42 Pre-dose trough concizumab plasma concentration (ng/mL) - Japanese vs. non-Japanese - spaghetti plot - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311



HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen.
Plasma concentrations below lower limit of quantification (LLOQ) are set to half of LLOQ. Lower limit of quantification (LLOQ) for concizumab concentration is 5 ng/mL. Subjects in arm 2, 3 and 4 on concizumab PPX are included.

nn7415/nn7415-summary/clinpharm_fda_nda_20220627_er
27JUN2022:16:26:41 - f-spaghettisas.sas/f-preconcspgsas-jpvsnjp.png

6.1.43 Pre-dose trough concizumab plasma concentration (ng/mL) - Japanese vs. non-Japanese - descriptive statistics - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	Concizumab PPX (arms 2-4)	
	Japanese	Non-Japanese
N in SAS	6	108
N in SAS and ADS	5	94
Baseline		
N	5	90
N below LLOQ	5	90
Median	0.0	0.0
P25 ; P75	0.0 ; 0.0	0.0 ; 0.0
Geometric mean (SD)		
CV		
Min ; Max	0.0 ; 0.0	0.0 ; 0.0
Week 24		
N	4	90
N below LLOQ	0	1
Median	829.0	725.0
P25 ; P75	680.0 ; 1028.5	414.0 ; 1750.0
Geometric mean (SD)	823.8 (1.4)	659.1 (3.9)
CV	0.3	2.3
Min ; Max	559.0 ; 1200.0	2.5 ; 5300.0
Week 32		
N	4	88
N below LLOQ	0	1

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, N: number of patients, LLOQ: lower limit of quantification, SD: standard deviation of geometric mean, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile, CV: coefficient of variation (calculated as the square root of the exponential of the squared standard deviation on log scale minus 1).
Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2, 3 and 4). Week numbers are relative to the relevant baseline. Plasma concentrations below lower limit of quantification (LLOQ) are set to half of LLOQ. Lower limit of quantification (LLOQ) for concizumab concentration is 5 ng/mL. Pre-dose concizumab plasma concentrations (below LLOQ) at baseline are set to zero.

Pre-dose trough concizumab plasma concentration (ng/mL) - Japanese vs. non-Japanese - descriptive statistics - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	Concizumab PPX (arms 2-4)	
	Japanese	Non-Japanese
Median	937.5	798.5
P25 ; P75	697.5 ; 1112.5	322.5 ; 1635.0
Geometric mean (SD)	855.9 (1.5)	715.1 (3.3)
CV	0.4	1.8
Min ; Max	485.0 ; 1260.0	2.5 ; 6010.0

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, N: number of patients, LLOQ: lower limit of quantification, SD: standard deviation of geometric mean, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile, CV: coefficient of variation (calculated as the square root of the exponential of the squared standard deviation on log scale minus 1).
Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2, 3 and 4). Week numbers are relative to the relevant baseline. Plasma concentrations below lower limit of quantification (LLOQ) are set to half of LLOQ. Lower limit of quantification (LLOQ) for concizumab concentration is 5 ng/mL. Pre-dose concizumab plasma concentrations (below LLOQ) at baseline are set to zero.

6.1.44 Concizumab plasma concentration (ng/mL) - 24-hour profile - Japanese vs. non-Japanese - baseline and week 24 - descriptive statistics - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	Concizumab PPX (arms 2-4)	
	Japanese	Non-Japanese
N in SAS	6	108
N in SAS and ADS	5	94
Baseline		
Pre-dose		
N	5	90
N below LLOQ	5	90
Geometric mean (SD)		
Min ; Max	0.0 ; 0.0	0.0 ; 0.0
Median	0.0	0.0
P25 ; P75	0.0 ; 0.0	0.0 ; 0.0
CV		
3 hours post dosing		
N		66
N below LLOQ		0
Geometric mean (SD)		82.5 (2.5)
Min ; Max		5.9 ; 1610.0

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, N: number of patients, LLOQ: lower limit of quantification, SD: standard deviation of geometric mean, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile, CV: coefficient of variation (calculated as the square root of the exponential of the squared standard deviation on log scale minus 1).
Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2, 3 and 4). Week numbers are relative to the relevant baseline. Plasma concentrations below lower limit of quantification (LLOQ) are set to half of LLOQ. Lower limit of quantification (LLOQ) for concizumab concentration is 5 ng/mL. Pre-dose concizumab plasma concentrations (below LLOQ) at baseline are set to zero.

Concizumab plasma concentration (ng/mL) - 24-hour profile - Japanese vs. non-Japanese - baseline and week 24 - descriptive statistics - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	Concizumab PPX (arms 2-4)	
	Japanese	Non-Japanese
Median		75.0
P25 ; P75		48.4 ; 133.0
CV		1.1
6 hours post dosing		
N		66
N below LLOQ		0
Geometric mean (SD)		172.2 (3.4)
Min ; Max		6.7 ; 2940.0
Median		144.0
P25 ; P75		68.0 ; 383.0
CV		1.9
9 hours post dosing		
N		62
N below LLOQ		0
Geometric mean (SD)		241.5 (4.0)
Min ; Max		6.4 ; 3160.0
Median		203.5
P25 ; P75		83.4 ; 809.0
CV		2.4
24 hours post dosing		
N	5	88
N below LLOQ	0	0

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, N: number of patients, LLOQ: lower limit of quantification, SD: standard deviation of geometric mean, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile, CV: coefficient of variation (calculated as the square root of the exponential of the squared standard deviation on log scale minus 1).
Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2, 3 and 4). Week numbers are relative to the relevant baseline. Plasma concentrations below lower limit of quantification (LLOQ) are set to half of LLOQ. Lower limit of quantification (LLOQ) for concizumab concentration is 5 ng/mL. Pre-dose concizumab plasma concentrations (below LLOQ) at baseline are set to zero.

Concizumab plasma concentration (ng/mL) - 24-hour profile - Japanese vs. non-Japanese - baseline and week 24 - descriptive statistics - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	Concizumab PPX (arms 2-4)	
	Japanese	Non-Japanese
Geometric mean (SD)	288.6 (4.4)	368.7 (4.0)
Min ; Max	55.1 ; 1720.0	6.0 ; 5820.0
Median	396.0	356.0
P25 ; P75	74.4 ; 717.0	112.5 ; 1170.0
CV	2.8	2.4
Week 24		
Pre-dose		
N	4	90
N below LLOQ	0	1
Geometric mean (SD)	823.8 (1.4)	659.1 (3.9)
Min ; Max	559.0 ; 1200.0	2.5 ; 5300.0
Median	829.0	725.0
P25 ; P75	680.0 ; 1028.5	414.0 ; 1750.0
CV	0.3	2.3
3 hours post dosing		
N	4	73
N below LLOQ	0	0
Geometric mean (SD)	911.6 (1.0)	898.3 (2.9)
Min ; Max	884.0 ; 957.0	56.3 ; 6100.0

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, N: number of patients, LLOQ: lower limit of quantification, SD: standard deviation of geometric mean, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile, CV: coefficient of variation (calculated as the square root of the exponential of the squared standard deviation on log scale minus 1).
Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2, 3 and 4). Week numbers are relative to the relevant baseline. Plasma concentrations below lower limit of quantification (LLOQ) are set to half of LLOQ. Lower limit of quantification (LLOQ) for concizumab concentration is 5 ng/mL. Pre-dose concizumab plasma concentrations (below LLOQ) at baseline are set to zero.

Concizumab plasma concentration (ng/mL) - 24-hour profile - Japanese vs. non-Japanese - baseline and week 24 - descriptive statistics - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	Concizumab PPX (arms 2-4)	
	Japanese	Non-Japanese
Median	903.5	966.0
P25 ; P75	893.5 ; 930.5	510.0 ; 2230.0
CV	0.0	1.5
6 hours post dosing		
N	4	70
N below LLOQ	0	0
Geometric mean (SD)	885.5 (1.1)	1047.4 (2.8)
Min ; Max	826.0 ; 932.0	70.4 ; 6580.0
Median	894.0	1145.0
P25 ; P75	847.5 ; 925.5	563.0 ; 2380.0
CV	0.1	1.3
9 hours post dosing		
N	4	71
N below LLOQ	0	0
Geometric mean (SD)	911.8 (1.1)	1001.2 (2.9)
Min ; Max	808.0 ; 1000.0	68.5 ; 6710.0
Median	925.0	1120.0
P25 ; P75	862.0 ; 967.0	554.0 ; 2170.0
CV	0.1	1.5
24 hours post dosing		
N	4	70
N below LLOQ	0	0

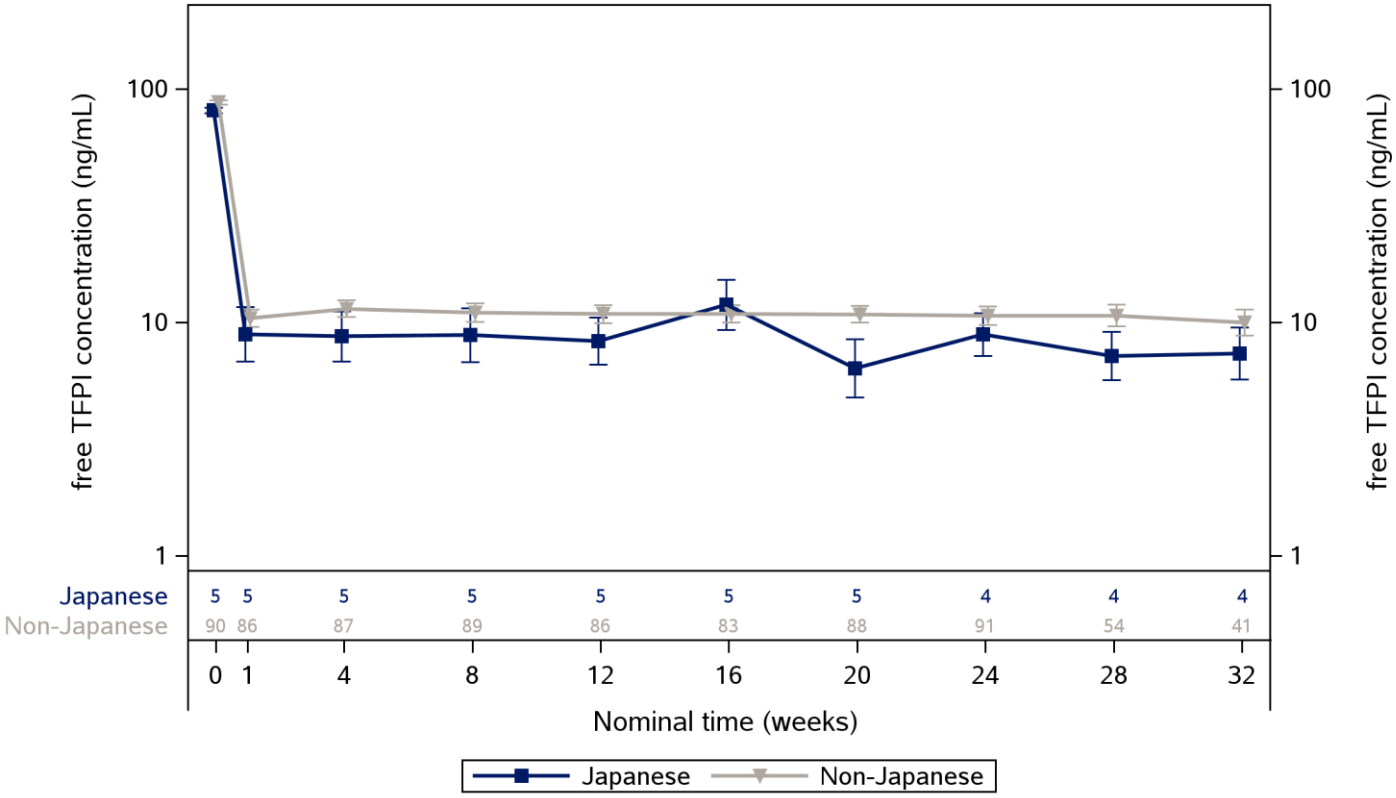
HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, N: number of patients, LLOQ: lower limit of quantification, SD: standard deviation of geometric mean, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile, CV: coefficient of variation (calculated as the square root of the exponential of the squared standard deviation on log scale minus 1).
Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2, 3 and 4). Week numbers are relative to the relevant baseline. Plasma concentrations below lower limit of quantification (LLOQ) are set to half of LLOQ. Lower limit of quantification (LLOQ) for concizumab concentration is 5 ng/mL. Pre-dose concizumab plasma concentrations (below LLOQ) at baseline are set to zero.

Concizumab plasma concentration (ng/mL) - 24-hour profile - Japanese vs. non-Japanese - baseline and week 24 - descriptive statistics - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	Concizumab PPX (arms 2-4)	
	Japanese	Non-Japanese
Geometric mean (SD)	675.3 (1.3)	804.2 (3.0)
Min ; Max	546.0 ; 828.0	62.3 ; 6300.0
Median	689.5	881.0
P25 ; P75	555.5 ; 821.0	381.0 ; 2060.0
CV	0.2	1.6

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, N: number of patients, LLOQ: lower limit of quantification, SD: standard deviation of geometric mean, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile, CV: coefficient of variation (calculated as the square root of the exponential of the squared standard deviation on log scale minus 1).
Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2, 3 and 4). Week numbers are relative to the relevant baseline. Plasma concentrations below lower limit of quantification (LLOQ) are set to half of LLOQ. Lower limit of quantification (LLOQ) for concizumab concentration is 5 ng/mL. Pre-dose concizumab plasma concentrations (below LLOQ) at baseline are set to zero.

6.1.45 Pre-dose free tissue factor pathway inhibitor (TFPI) concentration (ng/mL) - Japanese vs. non-Japanese - geometric mean plot - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311



HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen.
Error bars represent +/- standard error of the geometric mean. Plasma concentrations below lower limit of quantification (LLOQ) are set to half of LLOQ. Lower limit of quantification (LLOQ) for free TFPI is 9.6 ng/mL. The normal range for free TFPI in the analyses is from 57.2 to 122.2 ng/mL. Numbers shown in the bottom of the figure reflect the number of patients contributing with non-zero values. Subjects in arm 2, 3 and 4 on concizumab PPX are included.

nn7415/nn7415-summary/clinpharm_fda_nda_20220627_er
27JUN2022:16:26:18 - f-concgeomeansas.sas/f-tfpipregeomeansas-jpvsnjp.png

6.1.46 Pre-dose free tissue factor pathway inhibitor (TFPI) concentration (ng/mL) - Japanese vs. non-Japanese - descriptive statistics - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	Concizumab PPX (arms 2-4)	
	Japanese	Non-Japanese
N in SAS	6	108
N in SAS and ADS	5	94
Baseline		
N	5	90
N below LLOQ	0	0
Geometric mean (SD)	81.4 (1.1)	88.2 (1.2)
Min ; Max	75.7 ; 87.6	42.4 ; 150.8
Median	79.6	91.0
P25 ; P75	78.7 ; 86.2	83.1 ; 99.2
CV	0.1	0.2
Week 24		
N	4	91
N below LLOQ	1	40
Geometric mean (SD)	8.9 (1.5)	10.8 (2.4)
Min ; Max	4.8 ; 12.0	4.8 ; 106.6
Median	10.5	11.4
P25 ; P75	7.5 ; 11.4	4.8 ; 16.0
CV	0.4	1.1

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, N: number of patients, LLOQ: lower limit of quantification, SD: standard deviation of geometric mean, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile, CV: coefficient of variation (calculated as the square root of the exponential of the squared standard deviation on log scale minus 1).
Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2, 3 and 4). Week numbers are relative to the relevant baseline. Plasma concentrations below lower limit of quantification (LLOQ) are set to half of LLOQ. Lower limit of quantification (LLOQ) for free TFPI is 9.6 ng/mL. The normal range for free TFPI in the analyses is from 57.2 to 122.2 ng/mL.

Pre-dose free tissue factor pathway inhibitor (TFPI) concentration (ng/mL) - Japanese vs. non-Japanese - descriptive statistics - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	Concizumab PPX (arms 2-4)	
	Japanese	Non-Japanese
Week 32		
N	4	41
N below LLOQ	2	19
Geometric mean (SD)	7.4 (1.7)	10.0 (2.3)
Min ; Max	4.8 ; 13.4	4.8 ; 98.8
Median	7.3	10.5
P25 ; P75	4.8 ; 11.6	4.8 ; 15.4
CV	0.6	1.0

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, N: number of patients, LLOQ: lower limit of quantification, SD: standard deviation of geometric mean, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile, CV: coefficient of variation (calculated as the square root of the exponential of the squared standard deviation on log scale minus 1).
Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2, 3 and 4). Week numbers are relative to the relevant baseline. Plasma concentrations below lower limit of quantification (LLOQ) are set to half of LLOQ. Lower limit of quantification (LLOQ) for free TFPI is 9.6 ng/mL. The normal range for free TFPI in the analyses is from 57.2 to 122.2 ng/mL.

6.1.47 Free tissue factor pathway inhibitor (TFPI) concentration (ng/mL) - 24-hour profile - Japanese vs. non-Japanese - baseline and week 24 - descriptive statistics - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	Concizumab PPX (arms 2-4)	
	Japanese	Non-Japanese
N in SAS	6	108
N in SAS and ADS	5	94
Baseline		
Pre-dose		
N	5	90
N below LLOQ	0	0
Geometric mean (SD)	81.4 (1.1)	88.2 (1.2)
Min ; Max	75.7 ; 87.6	42.4 ; 150.8
Median	79.6	91.0
P25 ; P75	78.7 ; 86.2	83.1 ; 99.2
CV	0.1	0.2
3 hours post dosing		
N		60
N below LLOQ		5
Geometric mean (SD)		40.6 (2.2)
Min ; Max		4.8 ; 107.1

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, PPX: prophylaxis, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, N: number of patients, LLOQ: lower limit of quantification, SD: standard deviation of geometric mean, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile, CV: coefficient of variation (calculated as the square root of the exponential of the squared standard deviation on log scale minus 1).
Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2, 3 and 4). Week numbers are relative to the relevant baseline. Plasma concentrations below lower limit of quantification (LLOQ) are set to half of LLOQ. Lower limit of quantification (LLOQ) for free TFPI is 9.6 ng/mL. The normal range for free TFPI in the analyses is from 57.2 to 122.2 ng/mL.

Free tissue factor pathway inhibitor (TFPI) concentration (ng/mL) - 24-hour profile - Japanese vs. non-Japanese - baseline and week 24 - descriptive statistics - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	Concizumab PPX (arms 2-4)	
	Japanese	Non-Japanese
Median		51.2
P25 ; P75		35.9 ; 67.3
CV		1.0
6 hours post dosing		
N		60
N below LLOQ		18
Geometric mean (SD)		20.6 (2.9)
Min ; Max		4.8 ; 89.6
Median		30.2
P25 ; P75		4.8 ; 52.0
CV		1.4
9 hours post dosing		
N		55
N below LLOQ		24
Geometric mean (SD)		13.1 (2.8)
Min ; Max		4.8 ; 94.1
Median		12.6
P25 ; P75		4.8 ; 37.6
CV		1.4
24 hours post dosing		
N	5	82
N below LLOQ	3	47

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, PPX: prophylaxis, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, N: number of patients, LLOQ: lower limit of quantification, SD: standard deviation of geometric mean, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile, CV: coefficient of variation (calculated as the square root of the exponential of the squared standard deviation on log scale minus 1).
Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2, 3 and 4). Week numbers are relative to the relevant baseline. Plasma concentrations below lower limit of quantification (LLOQ) are set to half of LLOQ. Lower limit of quantification (LLOQ) for free TFPI is 9.6 ng/mL. The normal range for free TFPI in the analyses is from 57.2 to 122.2 ng/mL.

Free tissue factor pathway inhibitor (TFPI) concentration (ng/mL) - 24-hour profile - Japanese vs. non-Japanese - baseline and week 24 - descriptive statistics - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	Concizumab PPX (arms 2-4)	
	Japanese	Non-Japanese
Geometric mean (SD)	12.5 (3.7)	9.8 (2.5)
Min ; Max	4.8 ; 52.7	4.8 ; 97.7
Median	4.8	4.8
P25 ; P75	4.8 ; 52.7	4.8 ; 20.4
CV	2.1	1.1
Week 24		
Pre-dose		
N	4	91
N below LLOQ	1	40
Geometric mean (SD)	8.9 (1.5)	10.8 (2.4)
Min ; Max	4.8 ; 12.0	4.8 ; 106.6
Median	10.5	11.4
P25 ; P75	7.5 ; 11.4	4.8 ; 16.0
CV	0.4	1.1
3 hours post dosing		
N	3	45
N below LLOQ	2	25
Geometric mean (SD)	6.3 (1.6)	8.1 (2.0)
Min ; Max	4.8 ; 11.0	4.8 ; 69.7

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, PPX: prophylaxis, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, N: number of patients, LLOQ: lower limit of quantification, SD: standard deviation of geometric mean, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile, CV: coefficient of variation (calculated as the square root of the exponential of the squared standard deviation on log scale minus 1).
Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2, 3 and 4). Week numbers are relative to the relevant baseline. Plasma concentrations below lower limit of quantification (LLOQ) are set to half of LLOQ. Lower limit of quantification (LLOQ) for free TFPI is 9.6 ng/mL. The normal range for free TFPI in the analyses is from 57.2 to 122.2 ng/mL.

Free tissue factor pathway inhibitor (TFPI) concentration (ng/mL) - 24-hour profile - Japanese vs. non-Japanese - baseline and week 24 - descriptive statistics - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	Concizumab PPX (arms 2-4)	
	Japanese	Non-Japanese
Median	4.8	4.8
P25 ; P75	4.8 ; 11.0	4.8 ; 12.2
CV	0.5	0.8
6 hours post dosing		
N	3	46
N below LLOQ	2	28
Geometric mean (SD)	6.3 (1.6)	7.8 (2.0)
Min ; Max	4.8 ; 11.1	4.8 ; 68.6
Median	4.8	4.8
P25 ; P75	4.8 ; 11.1	4.8 ; 11.5
CV	0.5	0.8
9 hours post dosing		
N	3	44
N below LLOQ	1	28
Geometric mean (SD)	8.5 (1.6)	7.7 (2.0)
Min ; Max	4.8 ; 11.6	4.8 ; 55.0
Median	11.0	4.8
P25 ; P75	4.8 ; 11.6	4.8 ; 12.0
CV	0.5	0.8
24 hours post dosing		
N	3	42
N below LLOQ	0	17

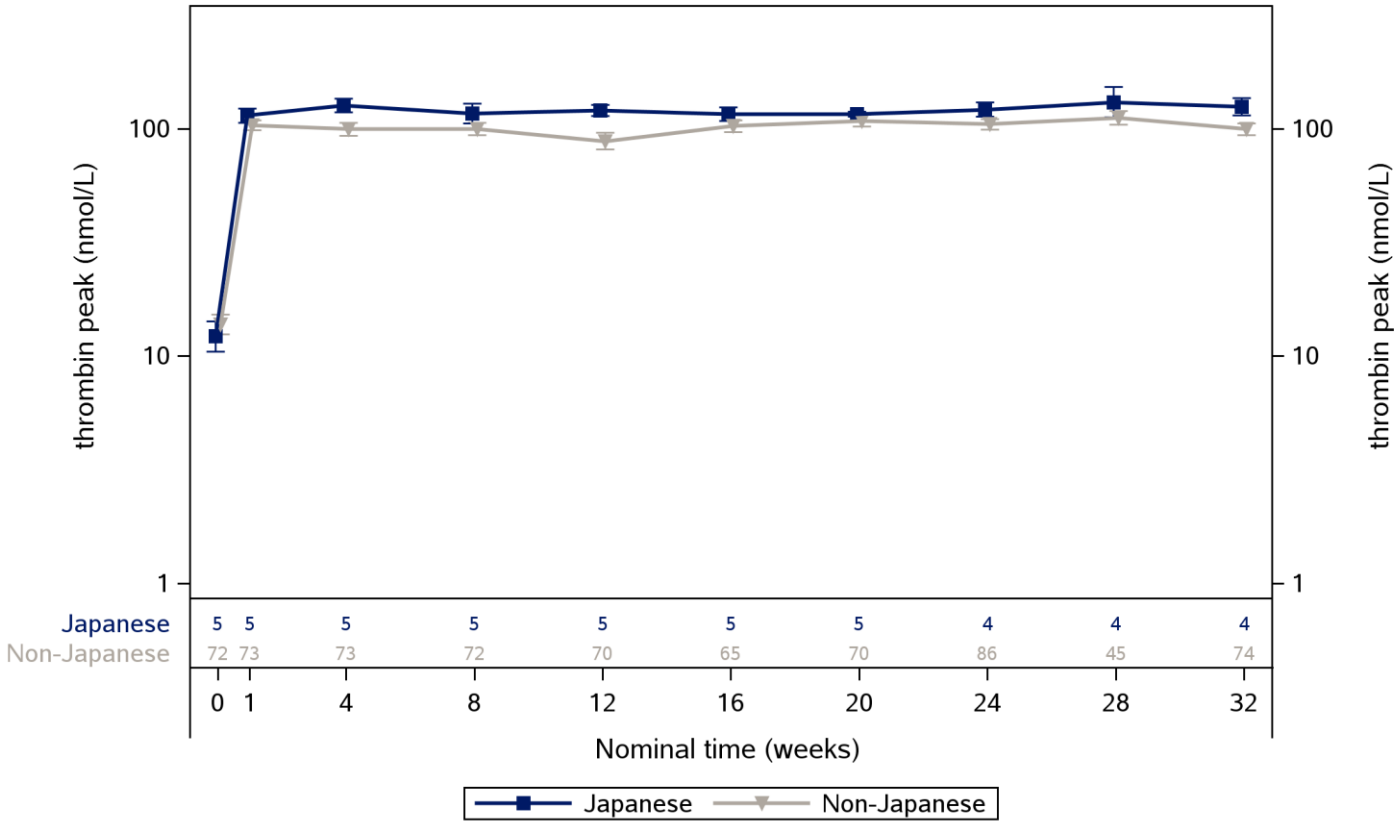
HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, PPX: prophylaxis, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, N: number of patients, LLOQ: lower limit of quantification, SD: standard deviation of geometric mean, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile, CV: coefficient of variation (calculated as the square root of the exponential of the squared standard deviation on log scale minus 1).
Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2, 3 and 4). Week numbers are relative to the relevant baseline. Plasma concentrations below lower limit of quantification (LLOQ) are set to half of LLOQ. Lower limit of quantification (LLOQ) for free TFPI is 9.6 ng/mL. The normal range for free TFPI in the analyses is from 57.2 to 122.2 ng/mL.

Free tissue factor pathway inhibitor (TFPI) concentration (ng/mL) - 24-hour profile - Japanese vs. non-Japanese - baseline and week 24 - descriptive statistics - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	Concizumab PPX (arms 2-4)	
	Japanese	Non-Japanese
Geometric mean (SD)	16.8 (1.1)	10.2 (2.1)
Min ; Max	14.4 ; 18.8	4.8 ; 71.1
Median	17.5	12.2
P25 ; P75	14.4 ; 18.8	4.8 ; 16.8
CV	0.1	0.8

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, PPX: prophylaxis, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, N: number of patients, LLOQ: lower limit of quantification, SD: standard deviation of geometric mean, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile, CV: coefficient of variation (calculated as the square root of the exponential of the squared standard deviation on log scale minus 1).
Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2, 3 and 4). Week numbers are relative to the relevant baseline. Plasma concentrations below lower limit of quantification (LLOQ) are set to half of LLOQ. Lower limit of quantification (LLOQ) for free TFPI is 9.6 ng/mL. The normal range for free TFPI in the analyses is from 57.2 to 122.2 ng/mL.

6.1.48 Pre-dose thrombin peak (nmol/L) - Japanese vs. non-Japanese - geometric mean plot - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311



HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen.
Error bars represent +/- standard error of the geometric mean. The normal range for thrombin peak in the analyses is from 26 to 147 nmol/L.
Numbers shown in the bottom of the figure reflect the number of patients contributing with non-zero values. Subjects in arm 2, 3 and 4 on concizumab PPX are included.

nn7415/nn7415-summary/clinpharm_fda_nda_20220627_er
27JUN2022:16:26:19 - f-concgeomeansas.sas/f-thrompregeomeansas-jpvsnjp.png

6.1.49 Pre-dose thrombin peak (nmol/L) - Japanese vs. non-Japanese - descriptive statistics - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	Concizumab PPX (arms 2-4)	
	Japanese	Non-Japanese
N in SAS	6	108
N in SAS and ADS	5	94
Baseline		
N	5	72
Geometric mean (SD)	12.2 (1.4)	13.8 (2.4)
Min ; Max	8.0 ; 18.0	1.0 ; 88.0
Median	14.0	14.0
P25 ; P75	9.0 ; 15.0	8.0 ; 24.5
CV	0.4	1.0
Week 24		
N	4	86
Geometric mean (SD)	121.3 (1.2)	104.7 (1.6)
Min ; Max	100.0 ; 140.0	14.0 ; 198.0
Median	124.5	115.0
P25 ; P75	109.5 ; 135.0	95.0 ; 139.0
CV	0.1	0.5
Week 32		
N	4	74
Geometric mean (SD)	124.8 (1.2)	99.6 (1.7)

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, N: number of patients, SD: standard deviation of geometric mean, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile, CV: coefficient of variation (calculated as the square root of the exponential of the squared standard deviation on log scale minus 1).
Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2, 3 and 4). Week numbers are relative to the relevant baseline. The normal range for thrombin peak in the analyses is from 26 to 147 nmol/L.

Pre-dose thrombin peak (nmol/L) - Japanese vs. non-Japanese - descriptive statistics - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 431

	Concizumab PPX (arms 2-4)	
	Japanese	Non-Japanese
Min ; Max	102.0 ; 156.0	9.0 ; 185.0
Median	123.5	117.0
P25 ; P75	110.5 ; 142.0	88.0 ; 137.0
CV	0.2	0.5

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, N: number of patients, SD: standard deviation of geometric mean, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile, CV: coefficient of variation (calculated as the square root of the exponential of the squared standard deviation on log scale minus 1).
Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2, 3 and 4). Week numbers are relative to the relevant baseline. The normal range for thrombin peak in the analyses is from 26 to 147 nmol/L.

6.1.50 Thrombin peak (nmol/L) - 24-hour profile - Japanese vs. non-Japanese - baseline and week 24 - descriptive statistics - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	Concizumab PPX (arms 2-4)	
	Japanese	Non-Japanese
N in SAS	6	108
N in SAS and ADS	5	94
Baseline		
Pre-dose		
N	5	72
Geometric mean (SD)	12.2 (1.4)	13.8 (2.4)
Min ; Max	8.0 ; 18.0	1.0 ; 88.0
Median	14.0	14.0
P25 ; P75	9.0 ; 15.0	8.0 ; 24.5
CV	0.4	1.0
6 hours post dosing		
N		47
Geometric mean (SD)		73.7 (2.2)
Min ; Max		10.0 ; 266.0
Median		93.0
P25 ; P75		42.0 ; 137.0
CV		0.9

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, N: number of patients, SD: standard deviation of geometric mean, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile, CV: coefficient of variation (calculated as the square root of the exponential of the squared standard deviation on log scale minus 1).
Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2, 3 and 4). Week numbers are relative to the relevant baseline. The normal range for thrombin peak in the analyses is from 26 to 147 nmol/L.

Thrombin peak (nmol/L) - 24-hour profile - Japanese vs. non-Japanese - baseline and week 24 - descriptive statistics - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	Concizumab PPX (arms 2-4)	
	Japanese	Non-Japanese
24 hours post dosing		
N	4	67
Geometric mean (SD)	67.4 (1.8)	114.6 (1.7)
Min ; Max	40.0 ; 120.0	13.0 ; 234.0
Median	73.0	124.0
P25 ; P75	40.5 ; 112.5	92.0 ; 165.0
CV	0.6	0.5
Week 24		
Pre-dose		
N	4	86
Geometric mean (SD)	121.3 (1.2)	104.7 (1.6)
Min ; Max	100.0 ; 140.0	14.0 ; 198.0
Median	124.5	115.0
P25 ; P75	109.5 ; 135.0	95.0 ; 139.0
CV	0.1	0.5
6 hours post dosing		
N	4	72
Geometric mean (SD)	133.2 (1.1)	115.0 (1.4)
Min ; Max	123.0 ; 153.0	27.0 ; 212.0
Median	129.5	120.5

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, N: number of patients, SD: standard deviation of geometric mean, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile, CV: coefficient of variation (calculated as the square root of the exponential of the squared standard deviation on log scale minus 1).
Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2, 3 and 4). Week numbers are relative to the relevant baseline. The normal range for thrombin peak in the analyses is from 26 to 147 nmol/L.

Thrombin peak (nmol/L) - 24-hour profile - Japanese vs. non-Japanese - baseline and week 24 - descriptive statistics - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	Concizumab PPX (arms 2-4)	
	Japanese	Non-Japanese
P25 ; P75	123.5 ; 144.0	96.5 ; 145.0
CV	0.1	0.3
24 hours post dosing		
N	4	67
Geometric mean (SD)	125.7 (1.1)	110.5 (1.5)
Min ; Max	110.0 ; 144.0	21.0 ; 185.0
Median	126.0	119.0
P25 ; P75	112.5 ; 140.5	95.0 ; 140.0
CV	0.1	0.4

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, N: number of patients, SD: standard deviation of geometric mean, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile, CV: coefficient of variation (calculated as the square root of the exponential of the squared standard deviation on log scale minus 1).
Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2, 3 and 4). Week numbers are relative to the relevant baseline. The normal range for thrombin peak in the analyses is from 26 to 147 nmol/L.

6.1.51 Thrombin generation - thrombin lag time (min), velocity index (nM/min), endogenous thrombin potential, endogenous thrombin potential ratio and time to thrombin peak (min) - Japanese vs. non-Japanese - baseline and week 24 - descriptive statistics - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	Concizumab PPX (arms 2-4)	
	Japanese	Non-Japanese
N in SAS	6	108
N in SAS and ADS	5	94
Baseline		
Thrombin lag time		
N	5	72
Mean (SD)	4.1 (0.8)	4.8 (1.7)
Min ; Max	3.0 ; 5.3	2.7 ; 10.9
Median	4.2	4.3
P25 ; P75	3.7 ; 4.2	3.7 ; 5.3
Velocity index		
N	5	68
Mean (SD)	1.6 (0.5)	1.8 (2.1)
Min ; Max	1.0 ; 2.0	0.0 ; 12.0
Median	2.0	1.0
P25 ; P75	1.0 ; 2.0	1.0 ; 2.0
Endogenous thrombin potential		
N	5	72
Mean (SD)	241.2 (54.6)	392.2 (313.3)

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, N: number of patients, SD: standard deviation, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile.
Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2, 3 and 4). Week numbers are relative to the relevant baseline. The normal range for thrombin lag time in the analyses is from 2 to 11.3 min. The normal range for velocity index in the analyses is from 2 to 36 nM/min. The normal range for endogenous thrombin potential in the analyses is from 408 to 1394 min*nmol/L. The normal range for ETP plasma normalised in the analyses is from 0.57 to 1.56 (ratio). The normal range for time to thrombin peak in the analyses is from 6.4 to 16.4 min.

Thrombin generation - thrombin lag time (min), velocity index (nM/min), endogenous thrombin potential, endogenous thrombin potential ratio and time to thrombin peak (min) - Japanese vs. non-Japanese - baseline and week 24 - descriptive statistics - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	Concizumab PPX (arms 2-4)	
	Japanese	Non-Japanese
Min ; Max	180.0 ; 300.0	47.0 ; 1485.0
Median	239.0	296.5
P25 ; P75	195.0 ; 292.0	180.0 ; 487.5
Endogenous thrombin potential ratio		
N	5	72
Mean (SD)	0.2 (0.0)	0.4 (0.4)
Min ; Max	0.2 ; 0.3	0.0 ; 1.8
Median	0.3	0.3
P25 ; P75	0.2 ; 0.3	0.2 ; 0.5
Time to thrombin peak		
N	5	72
Mean (SD)	14.4 (3.2)	18.5 (5.5)
Min ; Max	11.7 ; 19.3	9.1 ; 39.6
Median	12.9	17.9
P25 ; P75	12.1 ; 15.9	15.1 ; 21.0

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, N: number of patients, SD: standard deviation, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile.
Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2, 3 and 4). Week numbers are relative to the relevant baseline. The normal range for thrombin lag time in the analyses is from 2 to 11.3 min. The normal range for velocity index in the analyses is from 2 to 36 nM/min. The normal range for endogenous thrombin potential in the analyses is from 408 to 1394 min*nmol/L. The normal range for ETP plasma normalised in the analyses is from 0.57 to 1.56 (ratio). The normal range for time to thrombin peak in the analyses is from 6.4 to 16.4 min.

Thrombin generation - thrombin lag time (min), velocity index (nM/min), endogenous thrombin potential, endogenous thrombin potential ratio and time to thrombin peak (min) - Japanese vs. non-Japanese - baseline and week 24 - descriptive statistics - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	Concizumab PPX (arms 2-4)	
	Japanese	Non-Japanese
Week 24		
Thrombin lag time		
N	4	92
Mean (SD)	4.3 (0.5)	4.1 (0.9)
Min ; Max	3.6 ; 4.7	2.5 ; 7.6
Median	4.5	4.0
P25 ; P75	4.0 ; 4.7	3.5 ; 4.3
Velocity index		
N	4	87
Mean (SD)	16.8 (3.6)	13.6 (7.7)
Min ; Max	14.0 ; 22.0	0.0 ; 46.0
Median	15.5	13.0
P25 ; P75	14.5 ; 19.0	10.0 ; 17.0
Endogenous thrombin potential		
N	4	92
Mean (SD)	1366.8 (210.6)	1327.1 (461.6)
Min ; Max	1075.0 ; 1573.0	143.0 ; 2711.0
Median	1409.5	1376.0
P25 ; P75	1227.5 ; 1506.0	1183.5 ; 1611.0

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, N: number of patients, SD: standard deviation, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile.
Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2, 3 and 4). Week numbers are relative to the relevant baseline. The normal range for thrombin lag time in the analyses is from 2 to 11.3 min. The normal range for velocity index in the analyses is from 2 to 36 nM/min. The normal range for endogenous thrombin potential in the analyses is from 408 to 1394 min*nmol/L. The normal range for ETP plasma normalised in the analyses is from 0.57 to 1.56 (ratio). The normal range for time to thrombin peak in the analyses is from 6.4 to 16.4 min.

Thrombin generation - thrombin lag time (min), velocity index (nM/min), endogenous thrombin potential, endogenous thrombin potential ratio and time to thrombin peak (min) - Japanese vs. non-Japanese - baseline and week 24 - descriptive statistics - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	Concizumab PPX (arms 2-4)	
	Japanese	Non-Japanese
Endogenous thrombin potential ratio		
N	4	92
Mean (SD)	1.2 (0.1)	1.2 (0.6)
Min ; Max	1.1 ; 1.3	0.1 ; 5.0
Median	1.2	1.2
P25 ; P75	1.1 ; 1.3	1.1 ; 1.5
Time to thrombin peak		
N	4	92
Mean (SD)	11.6 (1.4)	13.2 (3.4)
Min ; Max	9.9 ; 13.0	7.3 ; 28.1
Median	11.8	12.7
P25 ; P75	10.6 ; 12.7	11.4 ; 14.2

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, N: number of patients, SD: standard deviation, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile.
Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2, 3 and 4). Week numbers are relative to the relevant baseline. The normal range for thrombin lag time in the analyses is from 2 to 11.3 min. The normal range for velocity index in the analyses is from 2 to 36 nM/min. The normal range for endogenous thrombin potential in the analyses is from 408 to 1394 min*nmol/L. The normal range for ETP plasma normalised in the analyses is from 0.57 to 1.56 (ratio). The normal range for time to thrombin peak in the analyses is from 6.4 to 16.4 min.

6.1.52 Maximum concizumab plasma concentration (ng/mL) - 24-hour profile - Japanese vs. non-Japanese - baseline and week 24 - descriptive statistics - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	Concizumab PPX (arms 2-4)	
	Japanese	Non-Japanese
N in SAS	6	108
N in SAS and ADS	5	94
Baseline		
N		63
Median		390.0
P25 ; P75		109.9 ; 1330.0
Geometric mean (SD)		383.0 (4.1)
CV		2.5
Min ; Max		6.7 ; 5820.0
Week 24		
N	4	65
Median	967.0	1210.0
P25 ; P75	926.5 ; 1100.0	679.0 ; 2680.0
Geometric mean (SD)	1007.4 (1.1)	1177.7 (2.8)
CV	0.1	1.3
Min ; Max	919.0 ; 1200.0	70.4 ; 6710.0

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, N: number of patients, SD: standard deviation of geometric mean, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile, CV: coefficient of variation (calculated as the square root of the exponential of the squared standard deviation on log scale minus 1).
Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2, 3 and 4). Week numbers are relative to the relevant baseline.

nn7415/nn7415-summary/clinpharm_fda_nda_20220627_er
27JUN2022:16:27:24 - t-pkparmdescsas.sas/t-pkparmcmaxjapandescsas.txt

6.1.53 Area under the concizumab plasma concentration-time curve (AUC) (ng*hr/mL) - 24-hour profile - Japanese vs. non-Japanese - baseline and week 24 - descriptive statistics - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	Concizumab PPX (arms 2-4)	
	Japanese	Non-Japanese
N in SAS	6	108
N in SAS and ADS	5	94
Baseline		
N		63
Median		5051.1
P25 ; P75		2019.8 ; 20353.8
Geometric mean (SD)		5818.6 (3.8)
CV		2.2
Min ; Max		139.7 ; 80570.3
Week 24		
N	4	65
Median	19372.6	23646.0
P25 ; P75	17491.3 ; 21312.0	12589.9 ; 51570.0
Geometric mean (SD)	19307.3 (1.1)	22605.3 (2.8)
CV	0.1	1.3
Min ; Max	17472.6 ; 21388.9	1479.5 ; 145590.0

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, N: number of patients, SD: standard deviation of geometric mean, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile.
Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2, 3 and 4). Week numbers are relative to the relevant baseline.

nn7415/nn7415-summary/clinpharm_fda_nda_20220627_er
27JUN2022:16:27:24 - t-pkparmdescsas.sas/t-pkparmaucjapandescsas.txt

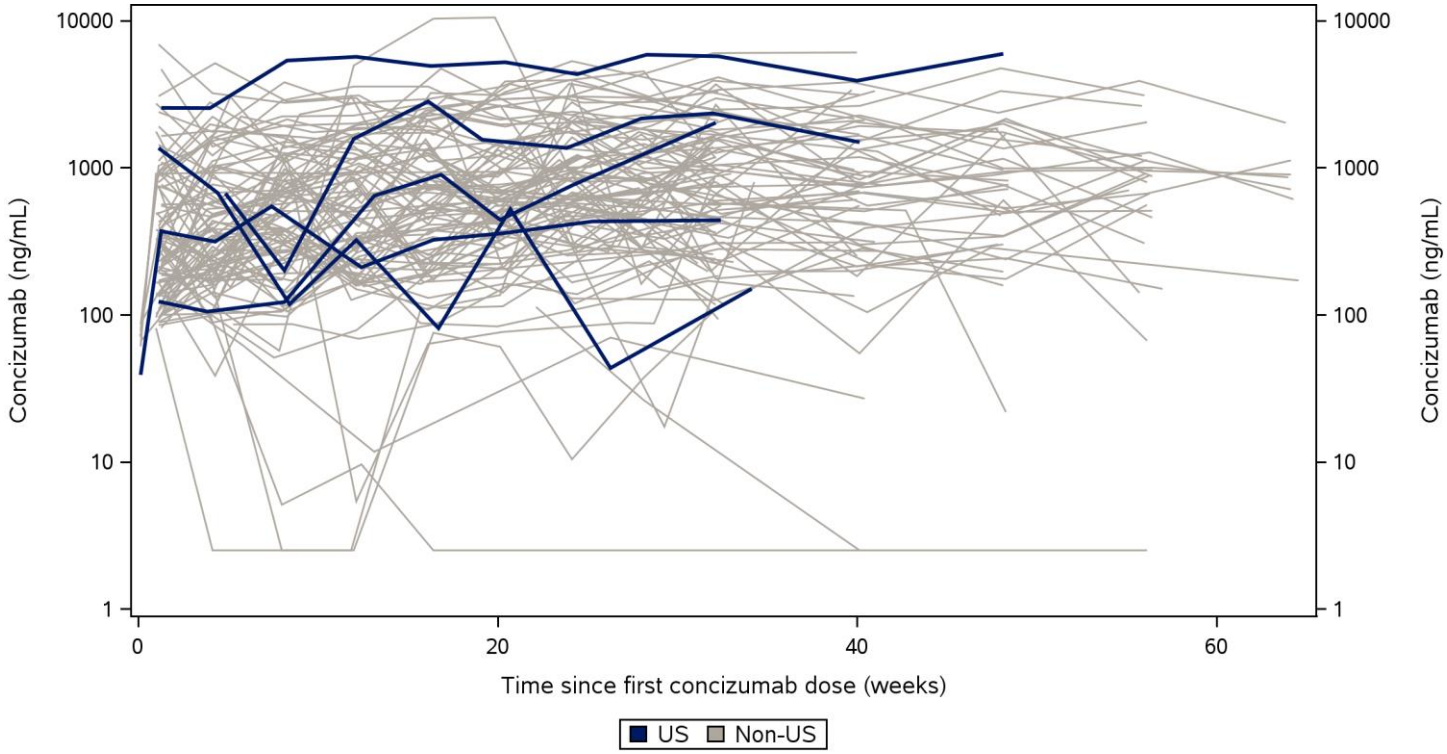
6.1.54 Ratio between maximum concizumab plasma concentration and pre-dose trough concizumab plasma concentration - 24-hour profile - Japanese vs. non-Japanese - week 24 - descriptive statistics - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	Concizumab PPX (arms 2-4)	
	Japanese	Non-Japanese
N in SAS	6	108
N in SAS and ADS	5	94
Week 24		
N	4	65
Median	1.1	1.4
P25 ; P75	1.0 ; 1.5	1.1 ; 1.7
Mean (SD)	1.3 (0.4)	2.2 (5.3)
Min ; Max	1.0 ; 1.8	1.0 ; 44.0

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, N: number of patients, SD: standard deviation, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile.
Baseline is defined as visit 2a for concizumab PPX (arms 2, 3 and 4). Week numbers are relative to the relevant baseline.

nn7415/nn7415-summary/clinpharm_fda_nda_20220627_er
27JUN2022:16:27:25 - t-pkparmdescsas.sas/t-pkparmcmax2trfjapandescsas.txt

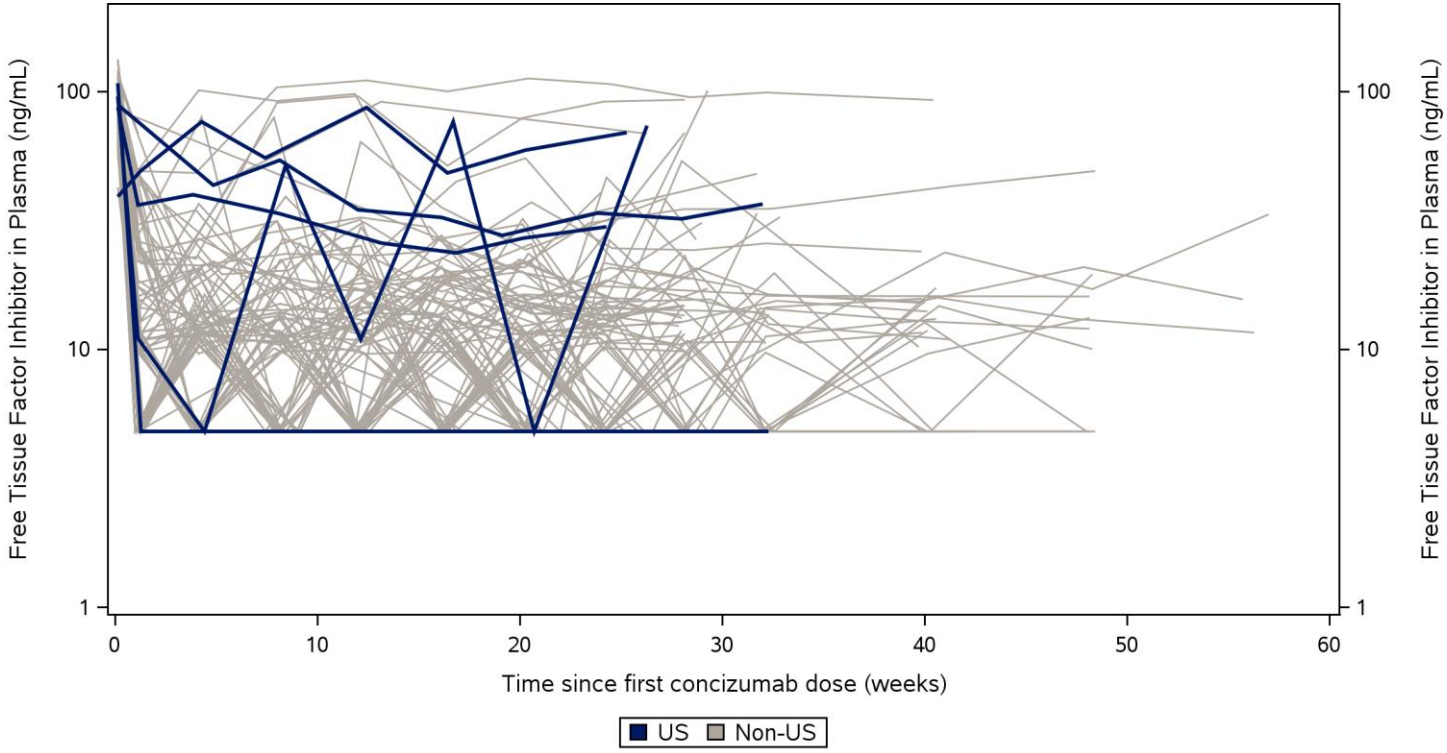
6.1.55 Pre-dose trough concizumab plasma concentration (ng/mL) - US vs. non-US - spaghetti plot - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311



HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen.
Plasma concentrations below lower limit of quantification (LLOQ) are set to half of LLOQ. Lower limit of quantification (LLOQ) for concizumab concentration is 5 ng/mL. Subjects in arm 2, 3 and 4 on concizumab PPX are included.

nn7415/nn7415-summary/clinpharm_fda_nda_20220627_er
27JUN2022:16:26:46 - f-spaghettisas.sas/f-preconcspgsas-usvsnus.png

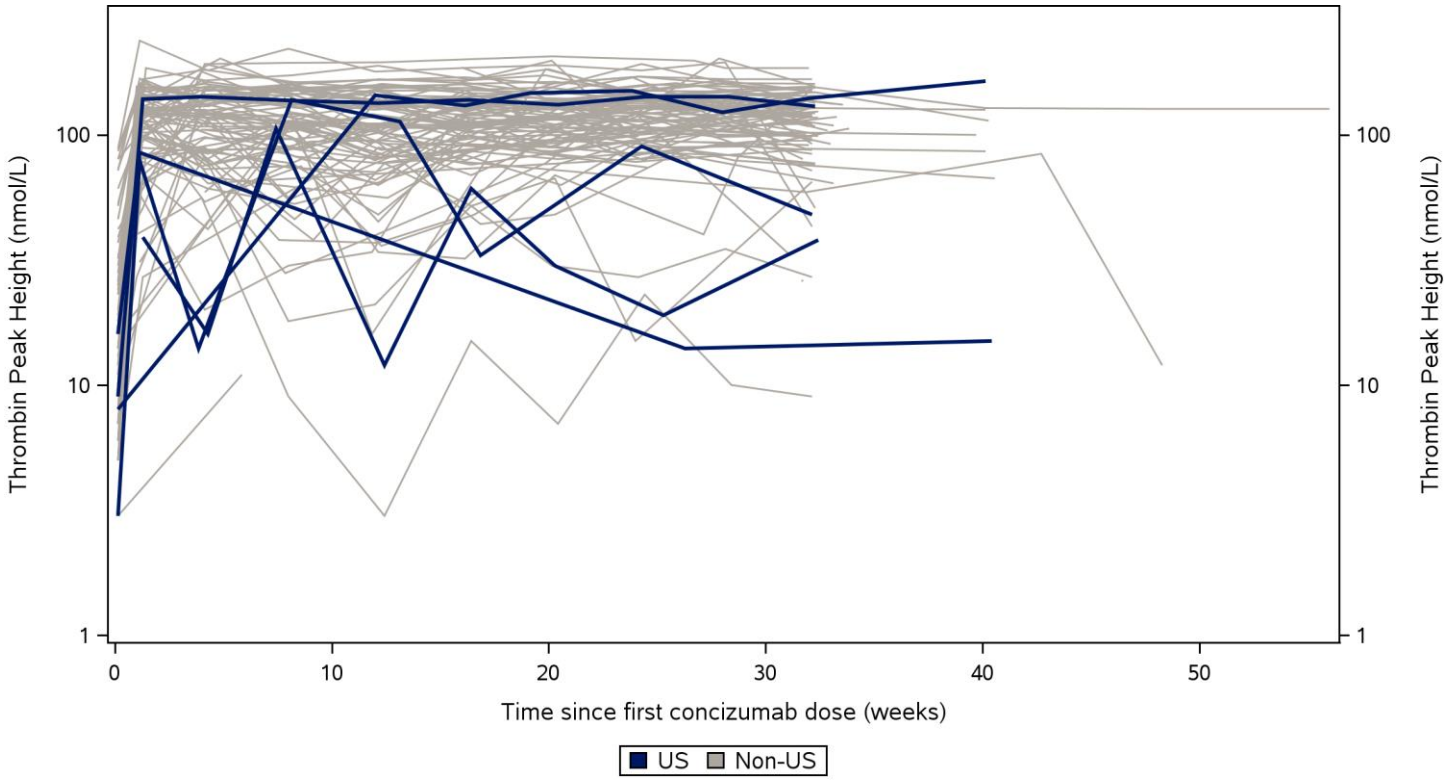
6.1.56 Pre-dose free tissue factor pathway inhibitor (TFPI) concentration (ng/mL) - US vs. non-US - spaghetti plot - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311



HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen.
Plasma concentrations below lower limit of quantification (LLOQ) are set to half of LLOQ. Lower limit of quantification (LLOQ) for free TFPI is 9.6 ng/mL.
The normal range for free TFPI in the analyses is from 57.2 to 122.2 ng/mL. Subjects in arm 2, 3 and 4 on concizumab PPX are included.

nn7415/nn7415-summary/clinpharm_fda_nda_20220627_er
27JUN2022:16:26:55 - f-spaghettisas.sas/f-pretfpispgsas-usvsnus.png

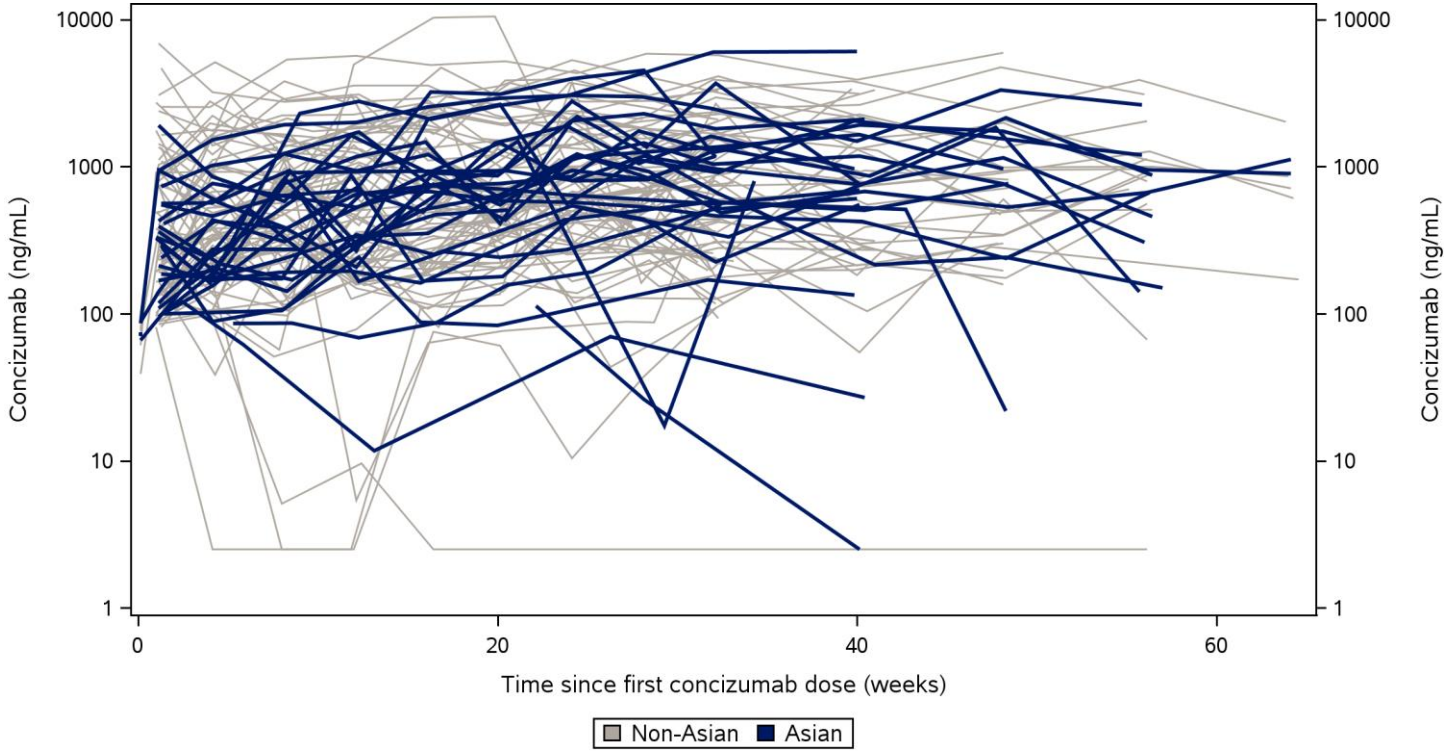
6.1.57 Pre-dose thrombin peak (nmol/L) - US vs. non-US - spaghetti plot - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311



HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen.
The normal range for thrombin peak in the analyses is from 26 to 147 nmol/L. Subjects in arm 2, 3 and 4 on concizumab PPX are included.

nn7415/nn7415-summary/clinpharm_fda_nda_20220627_er
27JUN2022:16:27:00 - f-spaghettisas.sas/f-prethrombspgsas-usvsnus.png

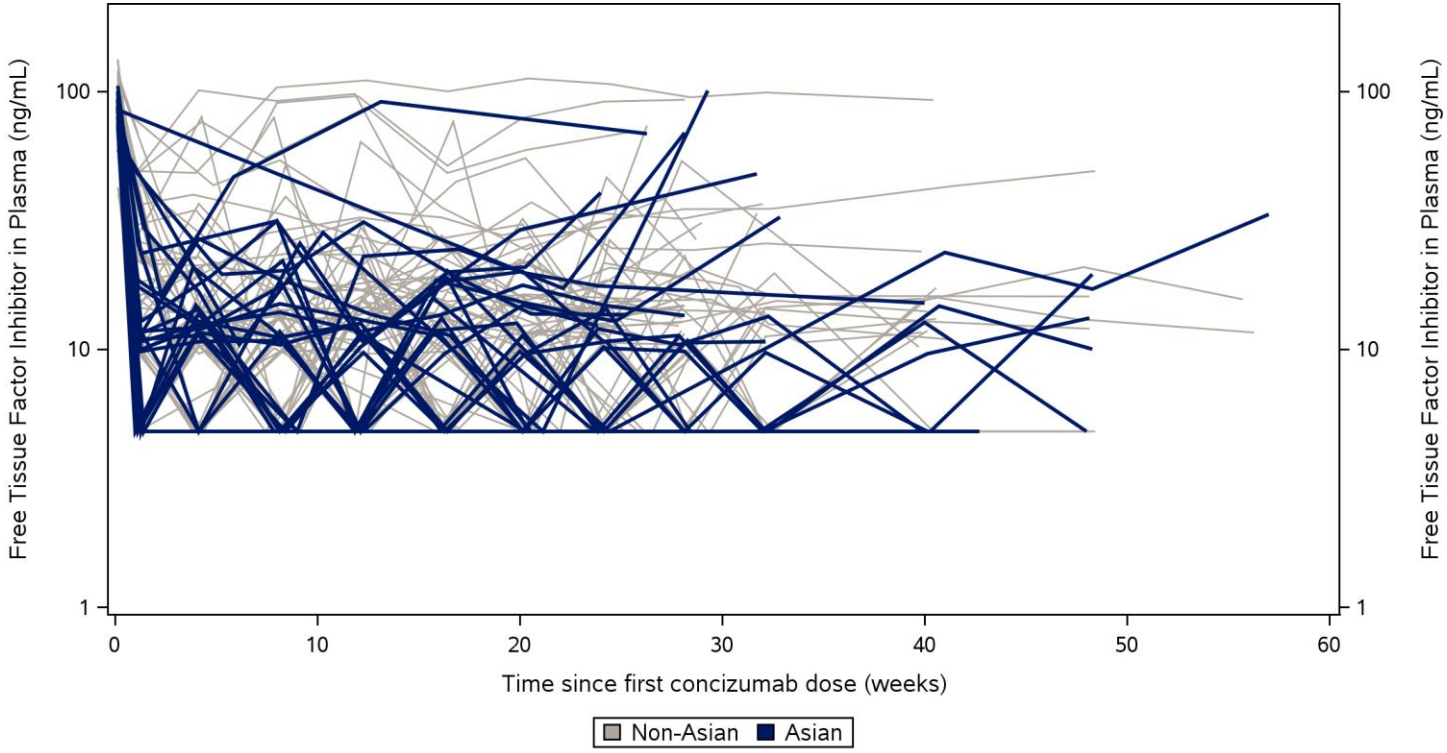
6.1.58 Pre-dose trough concizumab plasma concentration (ng/mL) - Asian vs. non-Asian - spaghetti plot - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311



HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen.
Plasma concentrations below lower limit of quantification (LLOQ) are set to half of LLOQ. Lower limit of quantification (LLOQ) for concizumab concentration is 5 ng/mL. Subjects in arm 2, 3 and 4 on concizumab PPX are included.

nn7415/nn7415-summary/clinpharm_fda_nda_20220627_er
27JUN2022:16:26:48 - f-spaghettisas.sas/f-preconcspgsas-asvsnas.png

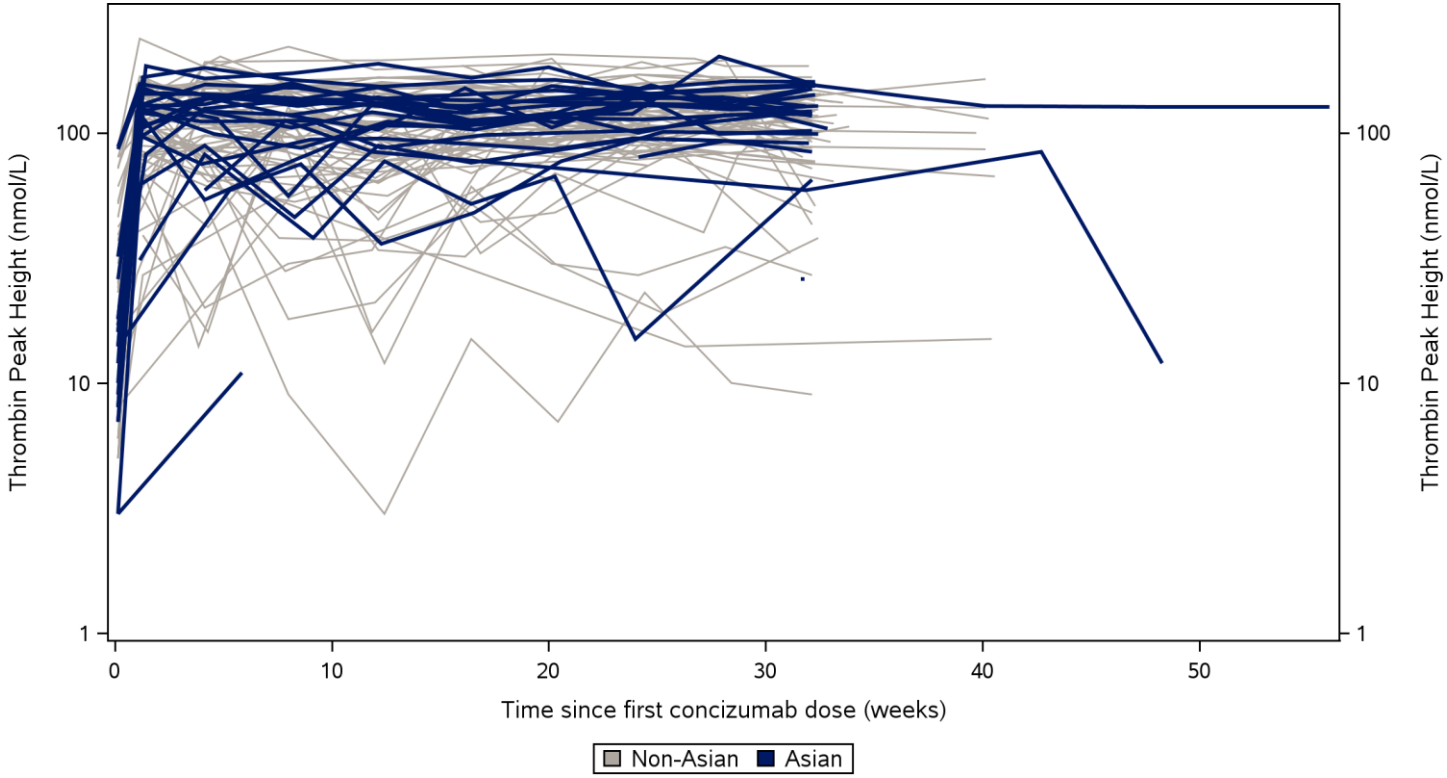
6.1.59 Pre-dose free tissue factor pathway inhibitor (TFPI) concentration (ng/mL) - Asian vs. non-Asian - spaghetti plot - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311



HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen.
Plasma concentrations below lower limit of quantification (LLOQ) are set to half of LLOQ. Lower limit of quantification (LLOQ) for free TFPI is 9.6 ng/mL.
The normal range for free TFPI in the analyses is from 57.2 to 122.2 ng/mL. Subjects in arm 2, 3 and 4 on concizumab PPX are included.

nn7415/nn7415-summary/clinpharm_fda_nda_20220627_er
27JUN2022:16:26:58 - f-spaghettisas.sas/f-pretfpispgsas-asvsnas.png

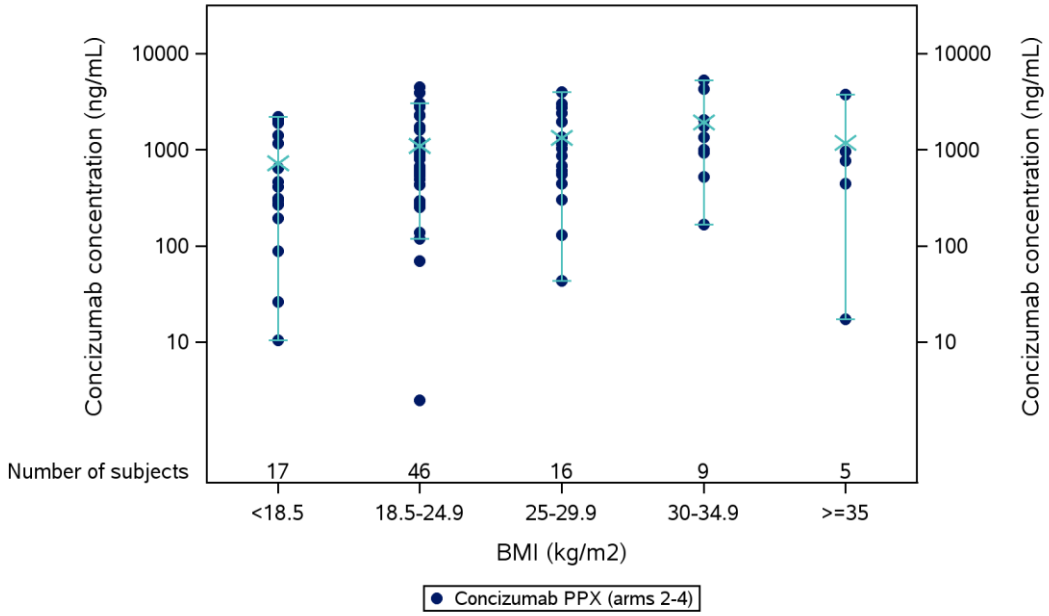
6.1.60 Pre-dose thrombin peak (nmol/L) - Asian vs. non-Asian - spaghetti plot - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311



HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen.
The normal range for thrombin peak in the analyses is from 26 to 147 nmol/L. Subjects in arm 2, 3 and 4 on concizumab PPX are included.

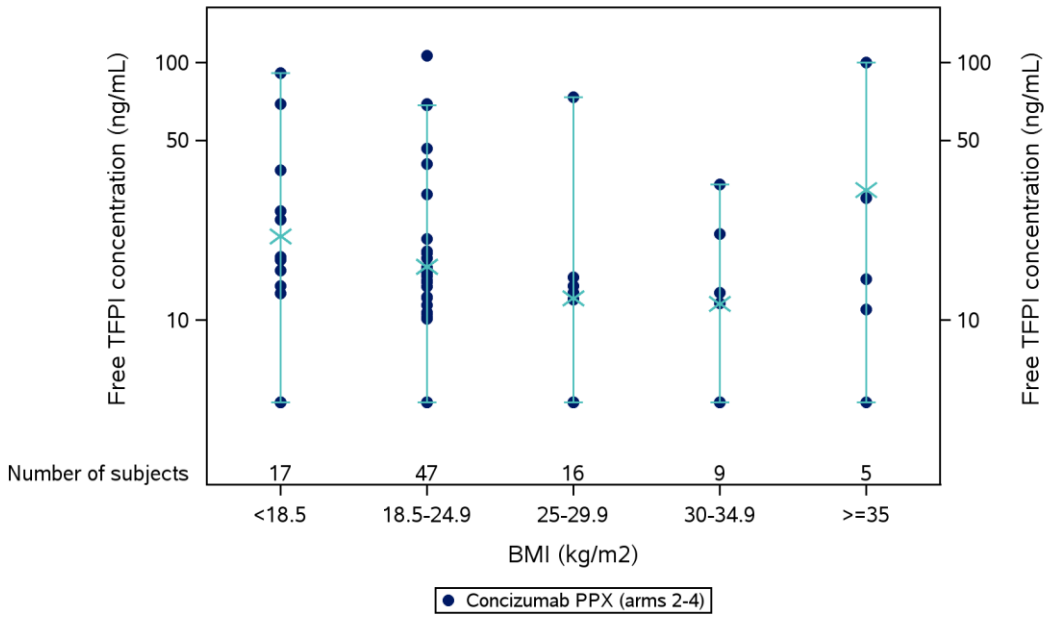
nn7415/nn7415-summary/clinpharm_fda_nda_20220627_er
27JUN2022:16:27:03 - f-spaghettisas.sas/f-prethrombspgsas-asvsnas.png

6.1.61 Pre-dose trough concizumab plasma concentration (ng/mL) - by BMI class - week 24 - Dot plot - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311



HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, BMI: body mass index, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis.
For each BMI class, the x symbols represent the mean values and the whiskers represent the 5 and 95 percentiles. The filled circles represent the individual concentrations. The BMI classes are defined based the first valid height measurement and body weight measurement at baseline visit per subject. Plasma concentrations below lower limit of quantification (LLOQ) are set to half of LLOQ. Lower limit of quantification (LLOQ) for concizumab concentration is 5 ng/mL. Subjects in arm 2, 3 and 4 on concizumab PPX are included.
nn7415/nn7415-summary/clinpharm_fda_nda_20220627_er
27JUN2022:16:26:23 - f-dotplotsas.sas/f-dotplotconcbmisas.png

6.1.62 Pre-dose free tissue factor pathway inhibitor (TFPI) concentration (ng/mL) - by BMI class - week 24 - Dot plot - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

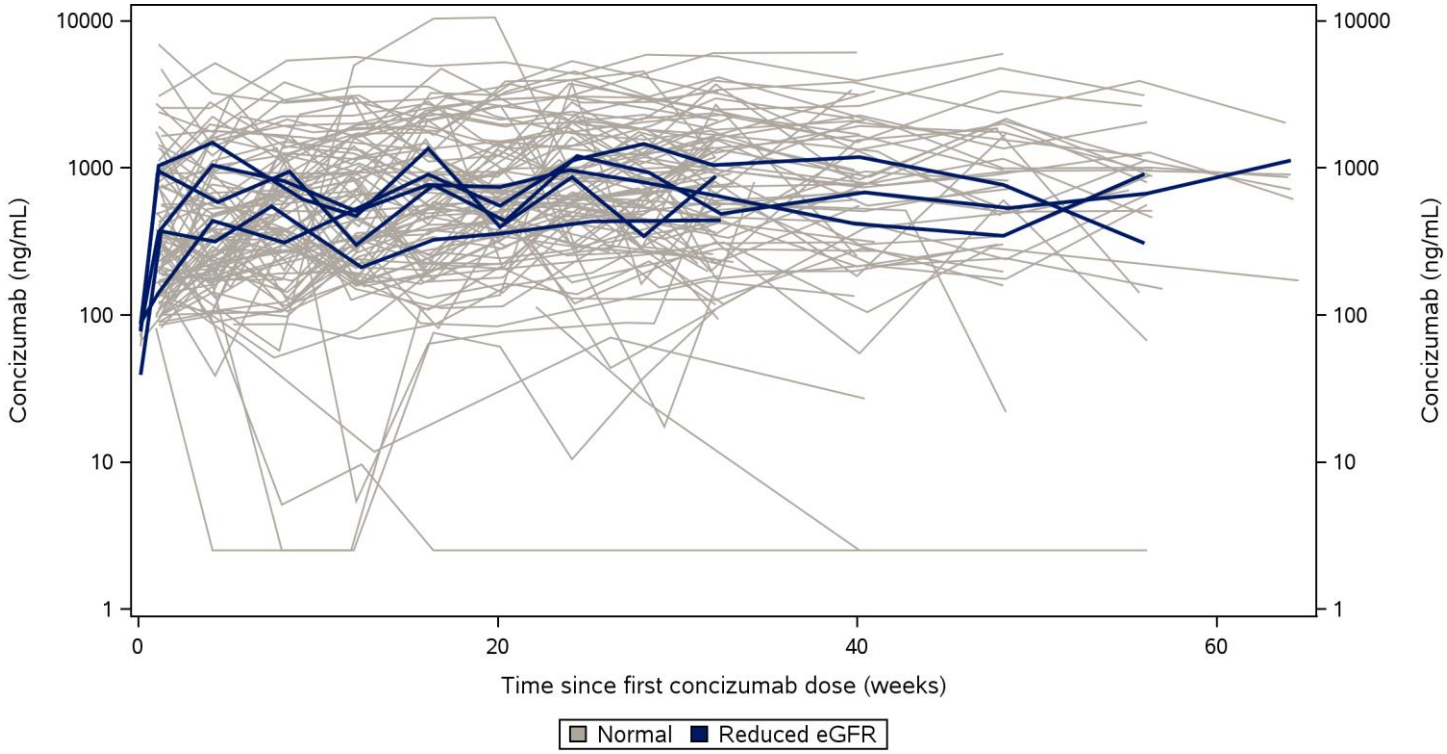


HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, BMI: body mass index, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen. PPX: prophylaxis.

For each BMI class, the x symbols represent the mean values and the whiskers represent the 5 and 95 percentiles. The filled circles represent the individual concentrations. The BMI classes are defined based the first valid height measurement and body weight measurement at baseline visit per subject. Plasma concentrations below lower limit of quantification (LLOQ) are set to half of LLOQ. Lower limit of quantification (LLOQ) for free TFPI is 9.6 ng/mL. Subjects in arm 2, 3 and 4 on concizumab PPX are included.

nn7415/nn7415-summary/clinpharm_fda_nda_20220627_er
27JUN2022:16:26:27 - f-dotplotsas.sas/f-dotplotftfpibmisas.png

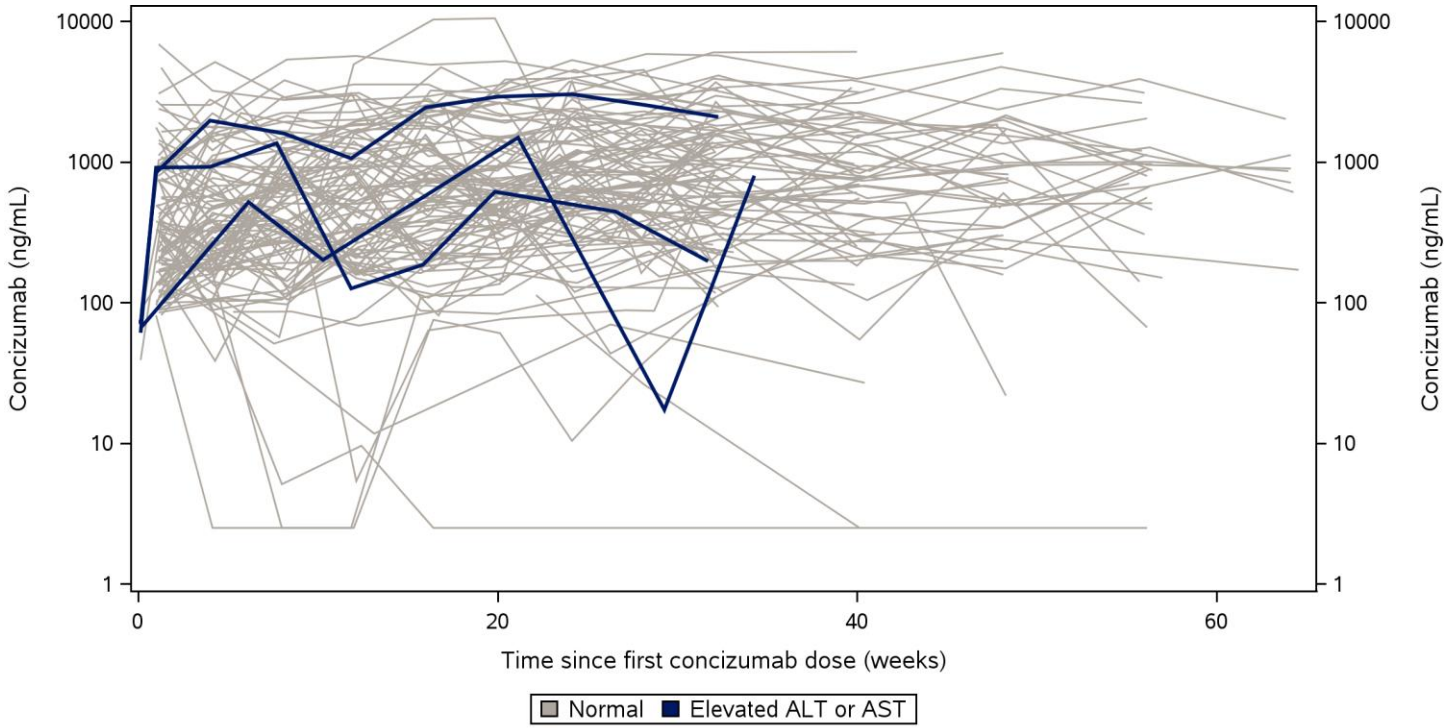
6.1.63 Pre-dose trough concizumab plasma concentration (ng/mL) - by renal impairment class - spaghetti plot - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311



HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen.
Renal impairment is defined as eGFR < 90 mL/min/1.73 m^2 at baseline. Plasma concentrations below lower limit of quantification (LLOQ) are set to half of LLOQ. Lower limit of quantification (LLOQ) for concizumab concentration is 5 ng/mL. Subjects in arm 2, 3 and 4 on concizumab PPX are included.

nn7415/nn7415-summary/clinpharm_fda_nda_20220627_er
27JUN2022:16:26:50 - f-spaghettisas.sas/f-preconcspgsas-renal.png

6.1.64 Pre-dose trough concizumab plasma concentration (ng/mL) - by hepatic impairment class - spaghetti plot - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311



HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen.
Hepatic impairment is defined as aspartate aminotransferase or alanine aminotransferase levels => 1.5 x ULN at baseline. Plasma concentrations below lower limit of quantification (LLOQ) are set to half of LLOQ. Lower limit of quantification (LLOQ) for concizumab concentration is 5 ng/mL. Subjects in arm 2, 3 and 4 on concizumab PPX are included.

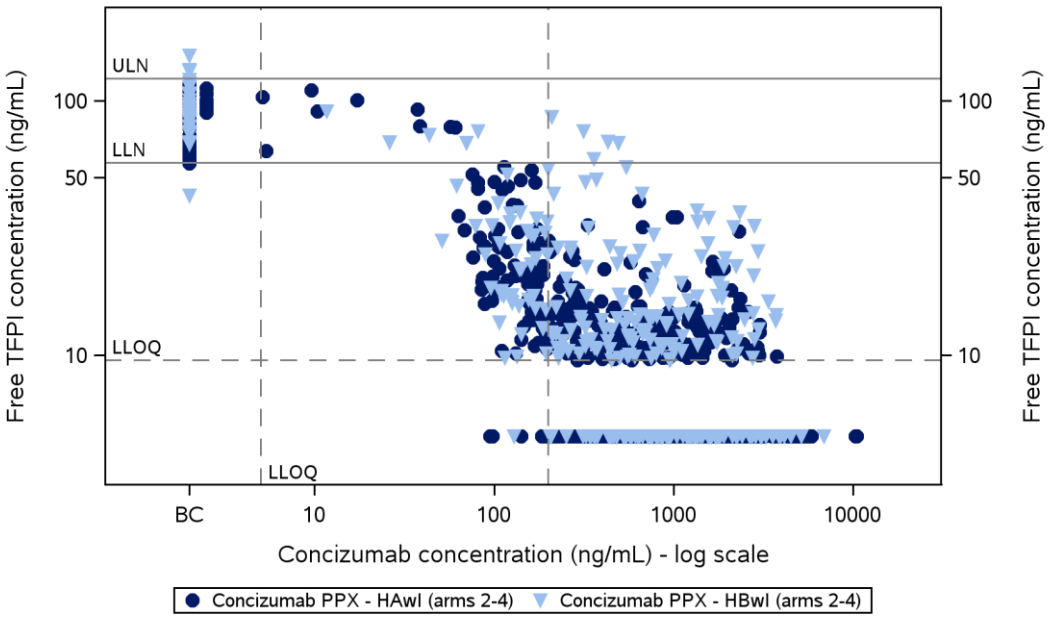
nn7415/nn7415-summary/clinpharm_fda_nda_20220627_er
27JUN2022:16:26:52 - f-spaghettisas.sas/f-preconcspgsas-hepatic.png

6.1.65 Analysis of concizumab plasma concentration - analysis - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	Total
N in SAS	114
N in SAS and ADS	99
N contributing to analysis	95
Total number of trough values	893
Number of trough values included in the analysis*	563
Number of trough values excluded from the analysis*	330
Number of trough values excluded due to initial dose adjustment period	321
Number of trough values excluded due to LLOQ**	9
Number of through values converted to half of the LLOQ value	7
Analysis***	
Estimated mean trough level (ng/mL)	642.4
95% CI	531.2 ; 776.9

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, N: number of subjects, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, LLOQ: lower limit of quantification, CI: Confidence interval, PPX: prophylaxis. Subjects in arm 2, 3 and 4 on concizumab PPX are included.
* Trough values in initial dose adjustment period are not included and only trough values starting with the first value above LLOQ are included. ** Trough values having LLOQ values, and the visits before a LLOQ value, are excluded.
*** The analysis is based on a mixed model on the log-transformed plasma concentrations from maintenance dose setting up until primary analysis cut-off (PACO) with patient as a random effect. The mean trough level is presented back-transformed to the natural scale.
Lower limit of quantification (LLOQ) for concizumab concentration is 5 ng/mL.

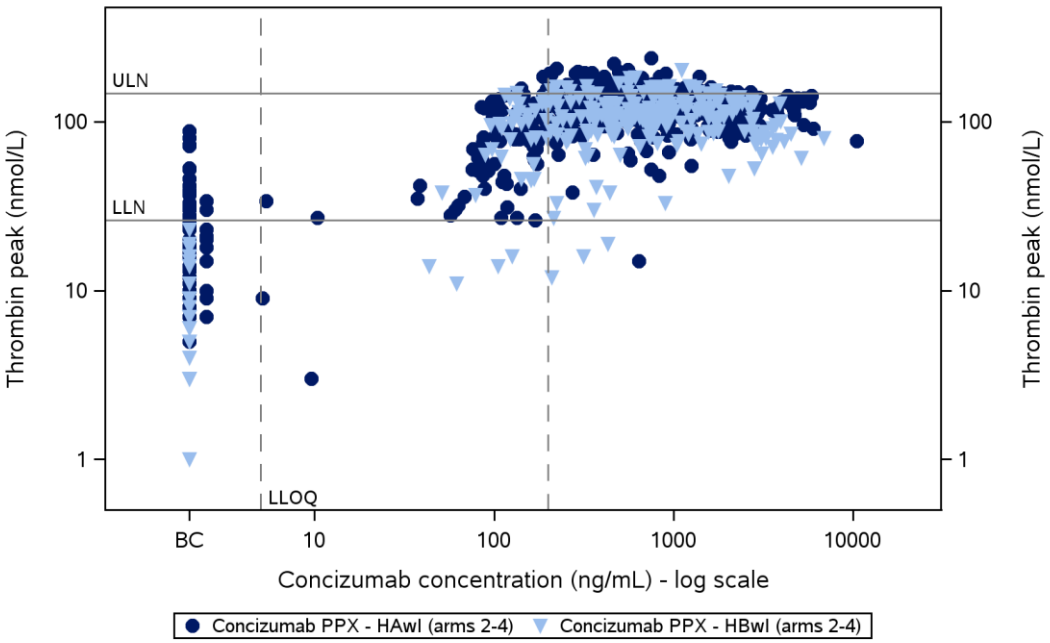
6.1.66 Pre-dose free tissue factor pathway inhibitor (TFPI) concentration (ng/mL) vs. concizumab plasma concentration (ng/mL) - scatter plot - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311



HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, BC: baseline measurement for concizumab arms, LLN: lower limit of normal, ULN: upper limit of normal, LLOQ: lower limit of quantification, PPX: prophylaxis.
Plasma concentrations below lower limit of quantification (LLOQ) are set to half of LLOQ. Lower limit of quantification (LLOQ) for free TFPI is 9.6 ng/mL. Lower limit of quantification (LLOQ) for concizumab concentration is 5 ng/mL. The normal range for free TFPI in the analyses is from 57.2 to 122.2 ng/mL. A vertical dashed line is included to indicate a concizumab concentration of 200 ng/mL.

nn7415/nn7415-summary/clinpharm_fda_nda_20220627_er
27JUN2022:16:26:31 - f-scattersas.sas/f-scatterconcftfpisas.png

6.1.67 Pre-dose thrombin peak (nmol/L) vs. concizumab plasma concentration (ng/mL) - scatter plot - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311



HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, BC: baseline measurement for concizumab arms, LLN: lower limit of normal, ULN: upper limit of normal, LLOQ: lower limit of quantification, PPX: prophylaxis.
Plasma concentrations below lower limit of quantification (LLOQ) are set to half of LLOQ. Lower limit of quantification (LLOQ) for concizumab concentration is 5 ng/mL. A vertical dashed line is included to indicate a concizumab concentration of 200 ng/mL.

nn7415/nn7415-summary/clinpharm_fda_nda_20220627_er
27JUN2022:16:26:37 - f-scattersas.sas/f-scatterconcpthrosas.png

6.1.68 Baseline demographics - by haemophilia type - summary - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	No PPX (arm 1)		Concizumab PPX (arms 2-4)		Total	
	HAwI	HBwI	HAwI	HBwI	HAwI	HBwI
Number of subjects	9	10	62	37	71	47
Age at screening (years)						
N	9	10	62	37	71	47
Mean (SD)	42.3 (18.5)	23.3 (11.1)	28.0 (13.1)	25.9 (11.7)	29.8 (14.6)	25.4 (11.5)
Min ; Max	15 ; 67	15 ; 46	12 ; 61	12 ; 47	12 ; 67	12 ; 47
Median	43.0	17.5	25.0	25.0	27.0	24.0
P25 ; P75	27.0 ; 60.0	15.0 ; 27.0	17.0 ; 37.0	15.0 ; 37.0	17.0 ; 41.0	15.0 ; 37.0
Age group, N (%)						
Adolescents (12-17 years)	1 (11.1)	5 (50.0)	20 (32.3)	14 (37.8)	21 (29.6)	19 (40.4)
Adults (>= 18 years)	7 (77.8)	5 (50.0)	42 (67.7)	23 (62.2)	49 (69.0)	28 (59.6)
Elderly/very elderly (65-84 years)	1 (11.1)	0	0	0	1 (1.4)	0
Gender, N (%)						
Male	9 (100.0)	10 (100.0)	62 (100.0)	37 (100.0)	71 (100.0)	47 (100.0)
Ethnicity, N (%)						
Hispanic or Latino	0	1 (10.0)	1 (1.6)	4 (10.8)	1 (1.4)	5 (10.6)
Not Hispanic or Latino	8 (88.9)	8 (80.0)	61 (98.4)	31 (83.8)	69 (97.2)	39 (83.0)
Not Reported	1 (11.1)	1 (10.0)	0	2 (5.4)	1 (1.4)	3 (6.4)
Race, N (%)						
American Indian or Alaska Native	0	1 (10.0)	1 (1.6)	1 (2.7)	1 (1.4)	2 (4.3)
Asian	2 (22.2)	4 (40.0)	20 (32.3)	9 (24.3)	22 (31.0)	13 (27.7)
Black or African American	0	1 (10.0)	6 (9.7)	1 (2.7)	6 (8.5)	2 (4.3)

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, N: number of subjects, %: percentage of subjects, SD: standard deviation, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile.
Baseline is defined as the latest measurement before first dose with new regimen or before randomisation for arm 1.
Information on age, ethnicity and race is according to local regulations.

Baseline demographics - by haemophilia type - summary - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	No PPX (arm 1)		Concizumab PPX (arms 2-4)		Total	
	HAwI	HBwI	HAwI	HBwI	HAwI	HBwI
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0	0	0
White	6 (66.7)	3 (30.0)	35 (56.5)	23 (62.2)	41 (57.7)	26 (55.3)
Not Reported	1 (11.1)	1 (10.0)	0	3 (8.1)	1 (1.4)	4 (8.5)
Other	0	0	0	0	0	0
Country, N (%)						
Algeria	0	0	9 (14.5)	0	9 (12.7)	0
Australia	0	0	3 (4.8)	0	3 (4.2)	0
Austria	0	0	0	0	0	0
Bulgaria	0	0	0	0	0	0
Canada	0	0	0	0	0	0
Croatia	1 (11.1)	0	0	1 (2.7)	1 (1.4)	1 (2.1)
Czechia	0	0	0	1 (2.7)	0	1 (2.1)
Denmark	0	0	1 (1.6)	1 (2.7)	1 (1.4)	1 (2.1)
Finland	0	0	0	0	0	0
France	1 (11.1)	1 (10.0)	0	2 (5.4)	1 (1.4)	3 (6.4)
Germany	0	0	0	0	0	0
India	0	2 (20.0)	10 (16.1)	3 (8.1)	10 (14.1)	5 (10.6)
Israel	0	0	0	0	0	0
Italy	2 (22.2)	1 (10.0)	3 (4.8)	2 (5.4)	5 (7.0)	3 (6.4)
Japan	0	1 (10.0)	1 (1.6)	4 (10.8)	1 (1.4)	5 (10.6)
Malaysia	1 (11.1)	0	3 (4.8)	2 (5.4)	4 (5.6)	2 (4.3)
Mexico	0	1 (10.0)	1 (1.6)	1 (2.7)	1 (1.4)	2 (4.3)
Poland	1 (11.1)	0	4 (6.5)	2 (5.4)	5 (7.0)	2 (4.3)
Portugal	0	0	0	1 (2.7)	0	1 (2.1)
Russian Federation	0	1 (10.0)	3 (4.8)	0	3 (4.2)	1 (2.1)
Serbia	0	0	1 (1.6)	0	1 (1.4)	0

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, N: number of subjects, %: percentage of subjects, SD: standard deviation, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile.
Baseline is defined as the latest measurement before first dose with new regimen or before randomisation for arm 1.
Information on age, ethnicity and race is according to local regulations.

Baseline demographics - by haemophilia type - summary - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	No PPX (arm 1)		Concizumab PPX (arms 2-4)		Total	
	HAwI	HBwI	HAwI	HBwI	HAwI	HBwI
Slovakia	0	0	0	0	0	0
South Africa	0	1 (10.0)	5 (8.1)	1 (2.7)	5 (7.0)	2 (4.3)
Korea, Republic of	1 (11.1)	0	1 (1.6)	0	2 (2.8)	0
Spain	0	0	2 (3.2)	6 (16.2)	2 (2.8)	6 (12.8)
Sweden	0	0	0	2 (5.4)	0	2 (4.3)
Thailand	0	0	5 (8.1)	0	5 (7.0)	0
Turkey	0	0	2 (3.2)	2 (5.4)	2 (2.8)	2 (4.3)
Ukraine	2 (22.2)	1 (10.0)	7 (11.3)	0	9 (12.7)	1 (2.1)
United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland	0	0	0	2 (5.4)	0	2 (4.3)
United States of America	0	1 (10.0)	1 (1.6)	4 (10.8)	1 (1.4)	5 (10.6)

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, N: number of subjects, %: percentage of subjects, SD: standard deviation, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile.
Baseline is defined as the latest measurement before first dose with new regimen or before randomisation for arm 1.
Information on age, ethnicity and race is according to local regulations.

6.1.69 Baseline demographics - by age group - summary - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	No PPX (arm 1)		Concizumab PPX (arms 2-4)		Total	
	Adolescents	Adults	Adolescents	Adults	Adolescents	Adults
Number of subjects	6	13	34	65	40	78
Age at screening (years)						
N	6	13	34	65	40	78
Mean (SD)	15.3 (0.5)	40.2 (15.9)	14.5 (1.7)	33.9 (10.5)	14.7 (1.6)	34.9 (11.7)
Min ; Max	15 ; 16	19 ; 67	12 ; 17	18 ; 61	12 ; 17	18 ; 67
Median	15.0	39.0	15.0	33.0	15.0	34.0
P25 ; P75	15.0 ; 16.0	27.0 ; 50.0	13.0 ; 16.0	25.0 ; 41.0	13.0 ; 16.0	25.0 ; 44.0
Age group, N (%)						
Adolescents (12-17 years)	6 (100.0)	0	34 (100.0)	0	40 (100.0)	0
Adults (>= 18 years)	0	12 (92.3)	0	65 (100.0)	0	77 (98.7)
Elderly/very elderly (65-84 years)	0	1 (7.7)	0	0	0	1 (1.3)
Gender, N (%)						
Male	6 (100.0)	13 (100.0)	34 (100.0)	65 (100.0)	40 (100.0)	78 (100.0)
Ethnicity, N (%)						
Hispanic or Latino	1 (16.7)	0	5 (14.7)	0	6 (15.0)	0
Not Hispanic or Latino	5 (83.3)	11 (84.6)	29 (85.3)	63 (96.9)	34 (85.0)	74 (94.9)
Not Reported	0	2 (15.4)	0	2 (3.1)	0	4 (5.1)
Race, N (%)						
American Indian or Alaska Native	1 (16.7)	0	2 (5.9)	0	3 (7.5)	0
Asian	1 (16.7)	5 (38.5)	10 (29.4)	19 (29.2)	11 (27.5)	24 (30.8)
Black or African American	0	1 (7.7)	2 (5.9)	5 (7.7)	2 (5.0)	6 (7.7)

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, N: number of subjects, %: percentage of subjects, SD: standard deviation, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile.
Baseline is defined as the latest measurement before first dose with new regimen or before randomisation for arm 1.
Information on age, ethnicity and race is according to local regulations.

Baseline demographics - by age group - summary - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	No PPX (arm 1)		Concizumab PPX (arms 2-4)		Total	
	Adolescents	Adults	Adolescents	Adults	Adolescents	Adults
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0	0	0
White	4 (66.7)	5 (38.5)	19 (55.9)	39 (60.0)	23 (57.5)	44 (56.4)
Not Reported	0	2 (15.4)	1 (2.9)	2 (3.1)	1 (2.5)	4 (5.1)
Other	0	0	0	0	0	0
Country, N (%)						
Algeria	0	0	3 (8.8)	6 (9.2)	3 (7.5)	6 (7.7)
Australia	0	0	0	3 (4.6)	0	3 (3.8)
Austria	0	0	0	0	0	0
Bulgaria	0	0	0	0	0	0
Canada	0	0	0	0	0	0
Croatia	0	1 (7.7)	0	1 (1.5)	0	2 (2.6)
Czechia	0	0	1 (2.9)	0	1 (2.5)	0
Denmark	0	0	0	2 (3.1)	0	2 (2.6)
Finland	0	0	0	0	0	0
France	0	2 (15.4)	0	2 (3.1)	0	4 (5.1)
Germany	0	0	0	0	0	0
India	1 (16.7)	1 (7.7)	7 (20.6)	6 (9.2)	8 (20.0)	7 (9.0)
Israel	0	0	0	0	0	0
Italy	1 (16.7)	2 (15.4)	2 (5.9)	3 (4.6)	3 (7.5)	5 (6.4)
Japan	0	1 (7.7)	1 (2.9)	4 (6.2)	1 (2.5)	5 (6.4)
Malaysia	0	1 (7.7)	1 (2.9)	4 (6.2)	1 (2.5)	5 (6.4)
Mexico	1 (16.7)	0	2 (5.9)	0	3 (7.5)	0
Poland	0	1 (7.7)	0	6 (9.2)	0	7 (9.0)
Portugal	0	0	1 (2.9)	0	1 (2.5)	0
Russian Federation	1 (16.7)	0	2 (5.9)	1 (1.5)	3 (7.5)	1 (1.3)
Serbia	0	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, N: number of subjects, %: percentage of subjects, SD: standard deviation, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile.
Baseline is defined as the latest measurement before first dose with new regimen or before randomisation for arm 1.
Information on age, ethnicity and race is according to local regulations.

Baseline demographics - by age group - summary - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	No PPX (arm 1)		Concizumab PPX (arms 2-4)		Total	
	Adolescents	Adults	Adolescents	Adults	Adolescents	Adults
Slovakia	0	0	0	0	0	0
South Africa	0	1 (7.7)	2 (5.9)	4 (6.2)	2 (5.0)	5 (6.4)
Korea, Republic of	0	1 (7.7)	0	1 (1.5)	0	2 (2.6)
Spain	0	0	3 (8.8)	5 (7.7)	3 (7.5)	5 (6.4)
Sweden	0	0	0	2 (3.1)	0	2 (2.6)
Thailand	0	0	1 (2.9)	4 (6.2)	1 (2.5)	4 (5.1)
Turkey	0	0	2 (5.9)	2 (3.1)	2 (5.0)	2 (2.6)
Ukraine	2 (33.3)	1 (7.7)	2 (5.9)	5 (7.7)	4 (10.0)	6 (7.7)
United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland	0	0	1 (2.9)	1 (1.5)	1 (2.5)	1 (1.3)
United States of America	0	1 (7.7)	3 (8.8)	2 (3.1)	3 (7.5)	3 (3.8)

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, N: number of subjects, %: percentage of subjects, SD: standard deviation, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile.
Baseline is defined as the latest measurement before first dose with new regimen or before randomisation for arm 1.
Information on age, ethnicity and race is according to local regulations.

6.1.70 Baseline demographics - Japanese vs. non-Japanese - summary - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	No PPX (arm 1)		Concizumab PPX (arms 2-4)		Total	
	Japanese	Non-Japanese	Japanese	Non-Japanese	Japanese	Non-Japanese
Number of subjects	1	18	5	94	6	112
Age at screening (years)						
N	1	18	5	94	6	112
Mean (SD)	39.0 (.)	31.9 (18.0)	33.2 (12.2)	26.9 (12.6)	34.2 (11.1)	27.7 (13.6)
Min ; Max	39 ; 39	15 ; 67	15 ; 47	12 ; 61	15 ; 47	12 ; 67
Median	39.0	26.0	33.0	24.5	36.0	25.0
P25 ; P75	39.0 ; 39.0	16.0 ; 46.0	30.0 ; 41.0	16.0 ; 37.0	30.0 ; 41.0	16.0 ; 38.0
Age group, N (%)						
Adolescents (12-17 years)	0	6 (33.3)	1 (20.0)	33 (35.1)	1 (16.7)	39 (34.8)
Adults (>= 18 years)	1 (100.0)	11 (61.1)	4 (80.0)	61 (64.9)	5 (83.3)	72 (64.3)
Elderly/very elderly (65-84 years)	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (0.9)
Gender, N (%)						
Male	1 (100.0)	18 (100.0)	5 (100.0)	94 (100.0)	6 (100.0)	112 (100.0)
Ethnicity, N (%)						
Hispanic or Latino	0	1 (5.6)	0	5 (5.3)	0	6 (5.4)
Not Hispanic or Latino	1 (100.0)	15 (83.3)	5 (100.0)	87 (92.6)	6 (100.0)	102 (91.1)
Not Reported	0	2 (11.1)	0	2 (2.1)	0	4 (3.6)
Race, N (%)						
American Indian or Alaska Native	0	1 (5.6)	0	2 (2.1)	0	3 (2.7)
Asian	1 (100.0)	5 (27.8)	5 (100.0)	24 (25.5)	6 (100.0)	29 (25.9)
Black or African American	0	1 (5.6)	0	7 (7.4)	0	8 (7.1)

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, N: number of subjects, %: percentage of subjects, SD: standard deviation, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile.
Baseline is defined as the latest measurement before first dose with new regimen or before randomisation for arm 1.
Information on age, ethnicity and race is according to local regulations.

Baseline demographics - Japanese vs. non-Japanese - summary - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	No PPX (arm 1)		Concizumab PPX (arms 2-4)		Total	
	Japanese	Non-Japanese	Japanese	Non-Japanese	Japanese	Non-Japanese
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0	0	0
White	0	9 (50.0)	0	58 (61.7)	0	67 (59.8)
Not Reported	0	2 (11.1)	0	3 (3.2)	0	5 (4.5)
Other	0	0	0	0	0	0
Country, N (%)						
Algeria	0	0	0	9 (9.6)	0	9 (8.0)
Australia	0	0	0	3 (3.2)	0	3 (2.7)
Austria	0	0	0	0	0	0
Bulgaria	0	0	0	0	0	0
Canada	0	0	0	0	0	0
Croatia	0	1 (5.6)	0	1 (1.1)	0	2 (1.8)
Czechia	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
Denmark	0	0	0	2 (2.1)	0	2 (1.8)
Finland	0	0	0	0	0	0
France	0	2 (11.1)	0	2 (2.1)	0	4 (3.6)
Germany	0	0	0	0	0	0
India	0	2 (11.1)	0	13 (13.8)	0	15 (13.4)
Israel	0	0	0	0	0	0
Italy	0	3 (16.7)	0	5 (5.3)	0	8 (7.1)
Japan	1 (100.0)	0	5 (100.0)	0	6 (100.0)	0
Malaysia	0	1 (5.6)	0	5 (5.3)	0	6 (5.4)
Mexico	0	1 (5.6)	0	2 (2.1)	0	3 (2.7)
Poland	0	1 (5.6)	0	6 (6.4)	0	7 (6.3)
Portugal	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
Russian Federation	0	1 (5.6)	0	3 (3.2)	0	4 (3.6)
Serbia	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, N: number of subjects, %: percentage of subjects, SD: standard deviation, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile.
Baseline is defined as the latest measurement before first dose with new regimen or before randomisation for arm 1.
Information on age, ethnicity and race is according to local regulations.

Baseline demographics - Japanese vs. non-Japanese - summary - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	No PPX (arm 1)		Concizumab PPX (arms 2-4)		Total	
	Japanese	Non-Japanese	Japanese	Non-Japanese	Japanese	Non-Japanese
Slovakia	0	0	0	0	0	0
South Africa	0	1 (5.6)	0	6 (6.4)	0	7 (6.3)
Korea, Republic of	0	1 (5.6)	0	1 (1.1)	0	2 (1.8)
Spain	0	0	0	8 (8.5)	0	8 (7.1)
Sweden	0	0	0	2 (2.1)	0	2 (1.8)
Thailand	0	0	0	5 (5.3)	0	5 (4.5)
Turkey	0	0	0	4 (4.3)	0	4 (3.6)
Ukraine	0	3 (16.7)	0	7 (7.4)	0	10 (8.9)
United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland	0	0	0	2 (2.1)	0	2 (1.8)
United States of America	0	1 (5.6)	0	5 (5.3)	0	6 (5.4)

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, N: number of subjects, %: percentage of subjects, SD: standard deviation, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile.
Baseline is defined as the latest measurement before first dose with new regimen or before randomisation for arm 1.
Information on age, ethnicity and race is according to local regulations.

6.1.71 Baseline demographics - Asian vs. non-Asian - summary - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	No PPX (arm 1)		Concizumab PPX (arms 2-4)		Total	
	Asian	Non-Asian	Asian	Non-Asian	Asian	Non-Asian
Number of subjects	5	14	33	66	38	80
Age at screening (years)						
N	5	14	33	66	38	80
Mean (SD)	29.8 (11.3)	33.2 (19.7)	27.0 (12.4)	27.4 (12.7)	27.3 (12.2)	28.4 (14.2)
Min ; Max	15 ; 43	15 ; 67	12 ; 53	12 ; 61	12 ; 53	12 ; 67
Median	27.0	24.0	25.0	25.0	26.0	25.0
P25 ; P75	25.0 ; 39.0	16.0 ; 50.0	16.0 ; 34.0	16.0 ; 38.0	16.0 ; 37.0	16.0 ; 39.5
Age group, N (%)						
Adolescents (12-17 years)	1 (20.0)	5 (35.7)	12 (36.4)	22 (33.3)	13 (34.2)	27 (33.8)
Adults (>= 18 years)	4 (80.0)	8 (57.1)	21 (63.6)	44 (66.7)	25 (65.8)	52 (65.0)
Elderly/very elderly (65-84 years)	0	1 (7.1)	0	0	0	1 (1.3)
Gender, N (%)						
Male	5 (100.0)	14 (100.0)	33 (100.0)	66 (100.0)	38 (100.0)	80 (100.0)
Ethnicity, N (%)						
Hispanic or Latino	0	1 (7.1)	0	5 (7.6)	0	6 (7.5)
Not Hispanic or Latino	5 (100.0)	11 (78.6)	33 (100.0)	59 (89.4)	38 (100.0)	70 (87.5)
Not Reported	0	2 (14.3)	0	2 (3.0)	0	4 (5.0)
Race, N (%)						
American Indian or Alaska Native	0	1 (7.1)	0	2 (3.0)	0	3 (3.8)
Asian	5 (100.0)	1 (7.1)	29 (87.9)	0	34 (89.5)	1 (1.3)
Black or African American	0	1 (7.1)	0	7 (10.6)	0	8 (10.0)

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, N: number of subjects, %: percentage of subjects, SD: standard deviation, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile.
Baseline is defined as the latest measurement before first dose with new regimen or before randomisation for arm 1.
Information on age, ethnicity and race is according to local regulations.

Baseline demographics - Asian vs. non-Asian - summary - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	No PPX (arm 1)		Concizumab PPX (arms 2-4)		Total	
	Asian	Non-Asian	Asian	Non-Asian	Asian	Non-Asian
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0	0	0
White	0	9 (64.3)	4 (12.1)	54 (81.8)	4 (10.5)	63 (78.8)
Not Reported	0	2 (14.3)	0	3 (4.5)	0	5 (6.3)
Other	0	0	0	0	0	0
Country, N (%)						
Algeria	0	0	0	9 (13.6)	0	9 (11.3)
Australia	0	0	0	3 (4.5)	0	3 (3.8)
Austria	0	0	0	0	0	0
Bulgaria	0	0	0	0	0	0
Canada	0	0	0	0	0	0
Croatia	0	1 (7.1)	0	1 (1.5)	0	2 (2.5)
Czechia	0	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)
Denmark	0	0	0	2 (3.0)	0	2 (2.5)
Finland	0	0	0	0	0	0
France	0	2 (14.3)	0	2 (3.0)	0	4 (5.0)
Germany	0	0	0	0	0	0
India	2 (40.0)	0	13 (39.4)	0	15 (39.5)	0
Israel	0	0	0	0	0	0
Italy	0	3 (21.4)	0	5 (7.6)	0	8 (10.0)
Japan	1 (20.0)	0	5 (15.2)	0	6 (15.8)	0
Malaysia	1 (20.0)	0	5 (15.2)	0	6 (15.8)	0
Mexico	0	1 (7.1)	0	2 (3.0)	0	3 (3.8)
Poland	0	1 (7.1)	0	6 (9.1)	0	7 (8.8)
Portugal	0	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)
Russian Federation	0	1 (7.1)	0	3 (4.5)	0	4 (5.0)
Serbia	0	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, N: number of subjects, %: percentage of subjects, SD: standard deviation, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile.
Baseline is defined as the latest measurement before first dose with new regimen or before randomisation for arm 1.
Information on age, ethnicity and race is according to local regulations.

Baseline demographics - Asian vs. non-Asian - summary - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	No PPX (arm 1)		Concizumab PPX (arms 2-4)		Total	
	Asian	Non-Asian	Asian	Non-Asian	Asian	Non-Asian
Slovakia	0	0	0	0	0	0
South Africa	0	1 (7.1)	0	6 (9.1)	0	7 (8.8)
Korea, Republic of	1 (20.0)	0	1 (3.0)	0	2 (5.3)	0
Spain	0	0	0	8 (12.1)	0	8 (10.0)
Sweden	0	0	0	2 (3.0)	0	2 (2.5)
Thailand	0	0	5 (15.2)	0	5 (13.2)	0
Turkey	0	0	4 (12.1)	0	4 (10.5)	0
Ukraine	0	3 (21.4)	0	7 (10.6)	0	10 (12.5)
United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland	0	0	0	2 (3.0)	0	2 (2.5)
United States of America	0	1 (7.1)	0	5 (7.6)	0	6 (7.5)

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, N: number of subjects, %: percentage of subjects, SD: standard deviation, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile.
Baseline is defined as the latest measurement before first dose with new regimen or before randomisation for arm 1.
Information on age, ethnicity and race is according to local regulations.

6.1.72 Baseline demographics - US vs. non-US - summary - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	No PPX (arm 1)		Concizumab PPX (arms 2-4)		Total	
	US	Non-US	US	Non-US	US	Non-US
Number of subjects	1	18	5	94	6	112
Age at screening (years)						
N	1	18	5	94	6	112
Mean (SD)	27.0 (.)	32.6 (18.1)	24.0 (13.0)	27.4 (12.6)	24.5 (11.7)	28.3 (13.7)
Min ; Max	27 ; 27	15 ; 67	12 ; 40	12 ; 61	12 ; 40	12 ; 67
Median	27.0	26.0	16.0	25.0	21.5	25.0
P25 ; P75	27.0 ; 27.0	16.0 ; 46.0	16.0 ; 36.0	16.0 ; 37.0	16.0 ; 36.0	16.0 ; 38.5
Age group, N (%)						
Adolescents (12-17 years)	0	6 (33.3)	3 (60.0)	31 (33.0)	3 (50.0)	37 (33.0)
Adults (>= 18 years)	1 (100.0)	11 (61.1)	2 (40.0)	63 (67.0)	3 (50.0)	74 (66.1)
Elderly/very elderly (65-84 years)	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (0.9)
Gender, N (%)						
Male	1 (100.0)	18 (100.0)	5 (100.0)	94 (100.0)	6 (100.0)	112 (100.0)
Ethnicity, N (%)						
Hispanic or Latino	0	1 (5.6)	3 (60.0)	2 (2.1)	3 (50.0)	3 (2.7)
Not Hispanic or Latino	1 (100.0)	15 (83.3)	2 (40.0)	90 (95.7)	3 (50.0)	105 (93.8)
Not Reported	0	2 (11.1)	0	2 (2.1)	0	4 (3.6)
Race, N (%)						
American Indian or Alaska Native	0	1 (5.6)	0	2 (2.1)	0	3 (2.7)
Asian	1 (100.0)	5 (27.8)	0	29 (30.9)	1 (16.7)	34 (30.4)
Black or African American	0	1 (5.6)	0	7 (7.4)	0	8 (7.1)

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, N: number of subjects, %: percentage of subjects, SD: standard deviation, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile.
Baseline is defined as the latest measurement before first dose with new regimen or before randomisation for arm 1.
Information on age, ethnicity and race is according to local regulations.

Baseline demographics - US vs. non-US - summary - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	No PPX (arm 1)		Concizumab PPX (arms 2-4)		Total	
	US	Non-US	US	Non-US	US	Non-US
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0	0	0
White	0	9 (50.0)	4 (80.0)	54 (57.4)	4 (66.7)	63 (56.3)
Not Reported	0	2 (11.1)	1 (20.0)	2 (2.1)	1 (16.7)	4 (3.6)
Other	0	0	0	0	0	0
Country, N (%)						
Algeria	0	0	0	9 (9.6)	0	9 (8.0)
Australia	0	0	0	3 (3.2)	0	3 (2.7)
Austria	0	0	0	0	0	0
Bulgaria	0	0	0	0	0	0
Canada	0	0	0	0	0	0
Croatia	0	1 (5.6)	0	1 (1.1)	0	2 (1.8)
Czechia	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
Denmark	0	0	0	2 (2.1)	0	2 (1.8)
Finland	0	0	0	0	0	0
France	0	2 (11.1)	0	2 (2.1)	0	4 (3.6)
Germany	0	0	0	0	0	0
India	0	2 (11.1)	0	13 (13.8)	0	15 (13.4)
Israel	0	0	0	0	0	0
Italy	0	3 (16.7)	0	5 (5.3)	0	8 (7.1)
Japan	0	1 (5.6)	0	5 (5.3)	0	6 (5.4)
Malaysia	0	1 (5.6)	0	5 (5.3)	0	6 (5.4)
Mexico	0	1 (5.6)	0	2 (2.1)	0	3 (2.7)
Poland	0	1 (5.6)	0	6 (6.4)	0	7 (6.3)
Portugal	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
Russian Federation	0	1 (5.6)	0	3 (3.2)	0	4 (3.6)
Serbia	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, N: number of subjects, %: percentage of subjects, SD: standard deviation, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile.
Baseline is defined as the latest measurement before first dose with new regimen or before randomisation for arm 1.
Information on age, ethnicity and race is according to local regulations.

Baseline demographics - US vs. non-US - summary - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	No PPX (arm 1)		Concizumab PPX (arms 2-4)		Total	
	US	Non-US	US	Non-US	US	Non-US
Slovakia	0	0	0	0	0	0
South Africa	0	1 (5.6)	0	6 (6.4)	0	7 (6.3)
Korea, Republic of	0	1 (5.6)	0	1 (1.1)	0	2 (1.8)
Spain	0	0	0	8 (8.5)	0	8 (7.1)
Sweden	0	0	0	2 (2.1)	0	2 (1.8)
Thailand	0	0	0	5 (5.3)	0	5 (4.5)
Turkey	0	0	0	4 (4.3)	0	4 (3.6)
Ukraine	0	3 (16.7)	0	7 (7.4)	0	10 (8.9)
United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland	0	0	0	2 (2.1)	0	2 (1.8)
United States of America	1 (100.0)	0	5 (100.0)	0	6 (100.0)	0

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, N: number of subjects, %: percentage of subjects, SD: standard deviation, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile.
Baseline is defined as the latest measurement before first dose with new regimen or before randomisation for arm 1.
Information on age, ethnicity and race is according to local regulations.

6.1.73 Baseline demographics - by BMI class - summary - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	No PPX (arm 1)				
	< 18.5	18.5-24.9	25-29.9	30-34.9	>= 35
Number of subjects	3	8	5	2	1
Age at screening (years)					
N	3	8	5	2	1
Mean (SD)	15.3 (0.6)	29.9 (17.7)	45.8 (18.1)	27.0 (0.0)	46.0 (.)
Min ; Max	15 ; 16	15 ; 67	16 ; 60	27 ; 27	46 ; 46
Median	15.0	23.0	50.0	27.0	46.0
P25 ; P75	15.0 ; 16.0	17.0 ; 38.5	43.0 ; 60.0	27.0 ; 27.0	46.0 ; 46.0
Age group, N (%)					
Adolescents (12-17 years)	3 (100.0)	2 (25.0)	1 (20.0)	0	0
Adults (>= 18 years)	0	5 (62.5)	4 (80.0)	2 (100.0)	1 (100.0)
Elderly/very elderly (65-84 years)	0	1 (12.5)	0	0	0
Gender, N (%)					
Male	3 (100.0)	8 (100.0)	5 (100.0)	2 (100.0)	1 (100.0)
Ethnicity, N (%)					
Hispanic or Latino	0	1 (12.5)	0	0	0
Not Hispanic or Latino	3 (100.0)	7 (87.5)	4 (80.0)	2 (100.0)	0
Not Reported	0	0	1 (20.0)	0	1 (100.0)
Race, N (%)					
American Indian or Alaska Native	0	1 (12.5)	0	0	0
Asian	1 (33.3)	2 (25.0)	1 (20.0)	2 (100.0)	0
Black or African American	0	1 (12.5)	0	0	0

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, N: number of subjects, %: percentage of subjects, SD: standard deviation, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile.
Baseline is defined as the latest measurement before first dose with new regimen or before randomisation for arm 1.
Information on age, ethnicity and race is according to local regulations.

Baseline demographics - by BMI class - summary - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	No PPX (arm 1)				
	< 18.5	18.5-24.9	25-29.9	30-34.9	>= 35
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0	0
White	2 (66.7)	4 (50.0)	3 (60.0)	0	0
Not Reported	0	0	1 (20.0)	0	1 (100.0)
Other	0	0	0	0	0
Country, N (%)					
Algeria	0	0	0	0	0
Australia	0	0	0	0	0
Austria	0	0	0	0	0
Bulgaria	0	0	0	0	0
Canada	0	0	0	0	0
Croatia	0	1 (12.5)	0	0	0
Czechia	0	0	0	0	0
Denmark	0	0	0	0	0
Finland	0	0	0	0	0
France	0	0	1 (20.0)	0	1 (100.0)
Germany	0	0	0	0	0
India	1 (33.3)	1 (12.5)	0	0	0
Israel	0	0	0	0	0
Italy	0	2 (25.0)	1 (20.0)	0	0
Japan	0	1 (12.5)	0	0	0
Malaysia	0	0	0	1 (50.0)	0
Mexico	0	1 (12.5)	0	0	0
Poland	0	0	1 (20.0)	0	0
Portugal	0	0	0	0	0
Russian Federation	1 (33.3)	0	0	0	0
Serbia	0	0	0	0	0

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, N: number of subjects, %: percentage of subjects, SD: standard deviation, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile.
Baseline is defined as the latest measurement before first dose with new regimen or before randomisation for arm 1.
Information on age, ethnicity and race is according to local regulations.

Baseline demographics - by BMI class - summary - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	No PPX (arm 1)				
	< 18.5	18.5-24.9	25-29.9	30-34.9	>= 35
Slovakia	0	0	0	0	0
South Africa	0	1 (12.5)	0	0	0
Korea, Republic of	0	0	1 (20.0)	0	0
Spain	0	0	0	0	0
Sweden	0	0	0	0	0
Thailand	0	0	0	0	0
Turkey	0	0	0	0	0
Ukraine	1 (33.3)	1 (12.5)	1 (20.0)	0	0
United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland	0	0	0	0	0
United States of America	0	0	0	1 (50.0)	0

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, N: number of subjects, %: percentage of subjects, SD: standard deviation, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile.
Baseline is defined as the latest measurement before first dose with new regimen or before randomisation for arm 1.
Information on age, ethnicity and race is according to local regulations.

Baseline demographics - by BMI class - summary - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	Concizumab PPX (arms 2-4)				
	< 18.5	18.5-24.9	25-29.9	30-34.9	>= 35
Number of subjects	19	50	16	9	5
Age at screening (years)					
N	19	50	16	9	5
Mean (SD)	19.4 (6.4)	29.7 (13.5)	27.6 (14.2)	27.1 (9.5)	31.8 (11.5)
Min ; Max	12 ; 37	12 ; 61	12 ; 51	15 ; 40	16 ; 45
Median	17.0	29.5	24.5	27.0	29.0
P25 ; P75	15.0 ; 24.0	16.0 ; 41.0	14.5 ; 42.0	17.0 ; 35.0	28.0 ; 41.0
Age group, N (%)					
Adolescents (12-17 years)	10 (52.6)	14 (28.0)	6 (37.5)	3 (33.3)	1 (20.0)
Adults (>= 18 years)	9 (47.4)	36 (72.0)	10 (62.5)	6 (66.7)	4 (80.0)
Elderly/very elderly (65-84 years)	0	0	0	0	0
Gender, N (%)					
Male	19 (100.0)	50 (100.0)	16 (100.0)	9 (100.0)	5 (100.0)
Ethnicity, N (%)					
Hispanic or Latino	0	1 (2.0)	2 (12.5)	1 (11.1)	1 (20.0)
Not Hispanic or Latino	19 (100.0)	47 (94.0)	14 (87.5)	8 (88.9)	4 (80.0)
Not Reported	0	2 (4.0)	0	0	0
Race, N (%)					
American Indian or Alaska Native	0	1 (2.0)	1 (6.3)	0	0
Asian	8 (42.1)	17 (34.0)	2 (12.5)	1 (11.1)	1 (20.0)
Black or African American	2 (10.5)	3 (6.0)	0	1 (11.1)	1 (20.0)

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, N: number of subjects, %: percentage of subjects, SD: standard deviation, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile.
Baseline is defined as the latest measurement before first dose with new regimen or before randomisation for arm 1.
Information on age, ethnicity and race is according to local regulations.

Baseline demographics - by BMI class - summary - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	Concizumab PPX (arms 2-4)				
	< 18.5	18.5-24.9	25-29.9	30-34.9	>= 35
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0	0
White	9 (47.4)	27 (54.0)	13 (81.3)	6 (66.7)	3 (60.0)
Not Reported	0	2 (4.0)	0	1 (11.1)	0
Other	0	0	0	0	0
Country, N (%)					
Algeria	4 (21.1)	3 (6.0)	0	2 (22.2)	0
Australia	0	2 (4.0)	1 (6.3)	0	0
Austria	0	0	0	0	0
Bulgaria	0	0	0	0	0
Canada	0	0	0	0	0
Croatia	1 (5.3)	0	0	0	0
Czechia	0	1 (2.0)	0	0	0
Denmark	0	2 (4.0)	0	0	0
Finland	0	0	0	0	0
France	0	2 (4.0)	0	0	0
Germany	0	0	0	0	0
India	5 (26.3)	6 (12.0)	0	1 (11.1)	1 (20.0)
Israel	0	0	0	0	0
Italy	0	1 (2.0)	4 (25.0)	0	0
Japan	0	4 (8.0)	1 (6.3)	0	0
Malaysia	1 (5.3)	4 (8.0)	0	0	0
Mexico	0	1 (2.0)	1 (6.3)	0	0
Poland	0	5 (10.0)	0	1 (11.1)	0
Portugal	1 (5.3)	0	0	0	0
Russian Federation	0	1 (2.0)	1 (6.3)	1 (11.1)	0
Serbia	0	0	1 (6.3)	0	0

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, N: number of subjects, %: percentage of subjects, SD: standard deviation, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile.
Baseline is defined as the latest measurement before first dose with new regimen or before randomisation for arm 1.
Information on age, ethnicity and race is according to local regulations.

Baseline demographics - by BMI class - summary - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	Concizumab PPX (arms 2-4)				
	< 18.5	18.5-24.9	25-29.9	30-34.9	>= 35
Slovakia	0	0	0	0	0
South Africa	2 (10.5)	3 (6.0)	0	0	1 (20.0)
Korea, Republic of	0	1 (2.0)	0	0	0
Spain	0	5 (10.0)	3 (18.8)	0	0
Sweden	0	0	1 (6.3)	0	1 (20.0)
Thailand	2 (10.5)	2 (4.0)	1 (6.3)	0	0
Turkey	2 (10.5)	1 (2.0)	0	1 (11.1)	0
Ukraine	0	5 (10.0)	1 (6.3)	1 (11.1)	0
United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland	1 (5.3)	0	0	0	1 (20.0)
United States of America	0	1 (2.0)	1 (6.3)	2 (22.2)	1 (20.0)

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, N: number of subjects, %: percentage of subjects, SD: standard deviation, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile.
Baseline is defined as the latest measurement before first dose with new regimen or before randomisation for arm 1.
Information on age, ethnicity and race is according to local regulations.

Baseline demographics - by BMI class - summary - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	Total				
	< 18.5	18.5-24.9	25-29.9	30-34.9	>= 35
Number of subjects	22	58	21	11	6
Age at screening (years)					
N	22	58	21	11	6
Mean (SD)	18.9 (6.1)	29.7 (13.9)	32.0 (16.8)	27.1 (8.5)	34.2 (11.8)
Min ; Max	12 ; 37	12 ; 67	12 ; 60	15 ; 40	16 ; 46
Median	16.5	27.5	28.0	27.0	35.0
P25 ; P75	15.0 ; 23.0	16.0 ; 39.0	16.0 ; 45.0	17.0 ; 35.0	28.0 ; 45.0
Age group, N (%)					
Adolescents (12-17 years)	13 (59.1)	16 (27.6)	7 (33.3)	3 (27.3)	1 (16.7)
Adults (>= 18 years)	9 (40.9)	41 (70.7)	14 (66.7)	8 (72.7)	5 (83.3)
Elderly/very elderly (65-84 years)	0	1 (1.7)	0	0	0
Gender, N (%)					
Male	22 (100.0)	58 (100.0)	21 (100.0)	11 (100.0)	6 (100.0)
Ethnicity, N (%)					
Hispanic or Latino	0	2 (3.4)	2 (9.5)	1 (9.1)	1 (16.7)
Not Hispanic or Latino	22 (100.0)	54 (93.1)	18 (85.7)	10 (90.9)	4 (66.7)
Not Reported	0	2 (3.4)	1 (4.8)	0	1 (16.7)
Race, N (%)					
American Indian or Alaska Native	0	2 (3.4)	1 (4.8)	0	0
Asian	9 (40.9)	19 (32.8)	3 (14.3)	3 (27.3)	1 (16.7)
Black or African American	2 (9.1)	4 (6.9)	0	1 (9.1)	1 (16.7)

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, N: number of subjects, %: percentage of subjects, SD: standard deviation, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile.
Baseline is defined as the latest measurement before first dose with new regimen or before randomisation for arm 1.
Information on age, ethnicity and race is according to local regulations.

Baseline demographics - by BMI class - summary - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	Total				
	< 18.5	18.5-24.9	25-29.9	30-34.9	>= 35
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0	0
White	11 (50.0)	31 (53.4)	16 (76.2)	6 (54.5)	3 (50.0)
Not Reported	0	2 (3.4)	1 (4.8)	1 (9.1)	1 (16.7)
Other	0	0	0	0	0
Country, N (%)					
Algeria	4 (18.2)	3 (5.2)	0	2 (18.2)	0
Australia	0	2 (3.4)	1 (4.8)	0	0
Austria	0	0	0	0	0
Bulgaria	0	0	0	0	0
Canada	0	0	0	0	0
Croatia	1 (4.5)	1 (1.7)	0	0	0
Czechia	0	1 (1.7)	0	0	0
Denmark	0	2 (3.4)	0	0	0
Finland	0	0	0	0	0
France	0	2 (3.4)	1 (4.8)	0	1 (16.7)
Germany	0	0	0	0	0
India	6 (27.3)	7 (12.1)	0	1 (9.1)	1 (16.7)
Israel	0	0	0	0	0
Italy	0	3 (5.2)	5 (23.8)	0	0
Japan	0	5 (8.6)	1 (4.8)	0	0
Malaysia	1 (4.5)	4 (6.9)	0	1 (9.1)	0
Mexico	0	2 (3.4)	1 (4.8)	0	0
Poland	0	5 (8.6)	1 (4.8)	1 (9.1)	0
Portugal	1 (4.5)	0	0	0	0
Russian Federation	1 (4.5)	1 (1.7)	1 (4.8)	1 (9.1)	0
Serbia	0	0	1 (4.8)	0	0

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, N: number of subjects, %: percentage of subjects, SD: standard deviation, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile.
Baseline is defined as the latest measurement before first dose with new regimen or before randomisation for arm 1.
Information on age, ethnicity and race is according to local regulations.

Baseline demographics - by BMI class - summary - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	Total				
	< 18.5	18.5-24.9	25-29.9	30-34.9	>= 35
Slovakia	0	0	0	0	0
South Africa	2 (9.1)	4 (6.9)	0	0	1 (16.7)
Korea, Republic of	0	1 (1.7)	1 (4.8)	0	0
Spain	0	5 (8.6)	3 (14.3)	0	0
Sweden	0	0	1 (4.8)	0	1 (16.7)
Thailand	2 (9.1)	2 (3.4)	1 (4.8)	0	0
Turkey	2 (9.1)	1 (1.7)	0	1 (9.1)	0
Ukraine	1 (4.5)	6 (10.3)	2 (9.5)	1 (9.1)	0
United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland	1 (4.5)	0	0	0	1 (16.7)
United States of America	0	1 (1.7)	1 (4.8)	3 (27.3)	1 (16.7)

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, N: number of subjects, %: percentage of subjects, SD: standard deviation, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile.
Baseline is defined as the latest measurement before first dose with new regimen or before randomisation for arm 1.
Information on age, ethnicity and race is according to local regulations.

6.1.74 Body measurements at baseline - by haemophilia type - summary - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	No PPX (arm 1)		Concizumab PPX (arms 2-4)		Total	
	HAwI	HBwI	HAwI	HBwI	HAwI	HBwI
Number of subjects	9	10	62	37	71	47
Height (m)						
N	9	10	62	37	71	47
Mean (SD)	1.7 (0.1)	1.7 (0.1)	1.7 (0.1)	1.7 (0.1)	1.7 (0.1)	1.7 (0.1)
Min ; Max	1.6 ; 1.9	1.5 ; 1.9	1.5 ; 1.9	1.3 ; 1.8	1.5 ; 1.9	1.3 ; 1.9
Median	1.8	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7
P25 ; P75	1.7 ; 1.8	1.6 ; 1.8	1.6 ; 1.8	1.6 ; 1.7	1.6 ; 1.8	1.6 ; 1.7
Body weight (kg)						
N	9	10	62	37	71	47
Mean (SD)	73.4 (18.9)	65.9 (25.1)	67.5 (17.1)	66.5 (22.5)	68.2 (17.3)	66.4 (22.7)
Min ; Max	44.1 ; 107.0	40.0 ; 103.0	39.3 ; 116.0	31.2 ; 127.1	39.3 ; 116.0	31.2 ; 127.1
Median	69.0	56.2	64.9	59.4	65.2	58.0
P25 ; P75	62.3 ; 77.8	45.8 ; 99.0	55.4 ; 78.0	52.5 ; 74.4	55.7 ; 78.0	49.0 ; 79.5
BMI, (kg/m^2)						
N	9	10	62	37	71	47
Mean (SD)	24.2 (5.5)	23.1 (6.9)	23.2 (5.0)	23.9 (6.6)	23.3 (5.0)	23.7 (6.6)
Min ; Max	16.3 ; 33.9	15.1 ; 36.5	14.6 ; 35.0	15.1 ; 42.4	14.6 ; 35.0	15.1 ; 42.4
Median	25.1	21.2	23.0	22.2	23.2	21.5
P25 ; P75	20.3 ; 26.2	18.7 ; 28.3	19.2 ; 25.5	19.8 ; 26.6	19.2 ; 26.0	19.5 ; 27.4

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, N: number of subjects, BMI: body mass index, SD: standard deviation, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile.
Baseline is defined as the latest measurement before first dose with new regimen or before randomisation for arm 1.

6.1.75 Body measurements at baseline - by age group - summary - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	No PPX (arm 1)		Concizumab PPX (arms 2-4)		Total	
	Adolescents	Adults	Adolescents	Adults	Adolescents	Adults
Number of subjects	6	13	34	65	40	78
Height (m)						
N	6	13	34	65	40	78
Mean (SD)	1.7 (0.1)	1.7 (0.1)	1.6 (0.1)	1.7 (0.1)	1.6 (0.1)	1.7 (0.1)
Min ; Max	1.6 ; 1.9	1.5 ; 1.9	1.3 ; 1.8	1.5 ; 1.9	1.3 ; 1.9	1.5 ; 1.9
Median	1.6	1.8	1.6	1.7	1.6	1.7
P25 ; P75	1.6 ; 1.8	1.7 ; 1.8	1.6 ; 1.7	1.7 ; 1.8	1.6 ; 1.7	1.7 ; 1.8
Body weight (kg)						
N	6	13	34	65	40	78
Mean (SD)	56.5 (21.8)	75.4 (20.2)	59.6 (18.1)	71.0 (18.7)	59.2 (18.4)	71.8 (18.9)
Min ; Max	40.0 ; 99.0	45.8 ; 107.0	31.2 ; 105.0	42.7 ; 127.1	31.2 ; 105.0	42.7 ; 127.1
Median	48.9	69.0	54.6	68.0	53.2	68.1
P25 ; P75	44.1 ; 58.0	60.0 ; 95.1	45.9 ; 69.5	56.2 ; 79.9	44.9 ; 69.0	57.3 ; 80.0
BMI, (kg/m^2)						
N	6	13	34	65	40	78
Mean (SD)	19.2 (4.8)	25.7 (5.7)	22.4 (5.4)	24.0 (5.7)	21.9 (5.4)	24.3 (5.7)
Min ; Max	15.1 ; 28.3	18.7 ; 36.5	15.1 ; 37.2	14.6 ; 42.4	15.1 ; 37.2	14.6 ; 42.4
Median	17.9	25.1	21.2	23.2	20.2	23.2
P25 ; P75	16.3 ; 19.7	21.5 ; 29.6	18.0 ; 26.3	20.0 ; 25.5	17.5 ; 26.2	20.3 ; 26.2

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, N: number of subjects, BMI: body mass index, SD: standard deviation, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile.
Baseline is defined as the latest measurement before first dose with new regimen or before randomisation for arm 1.

6.1.76 Body measurements at baseline - Japanese vs. non-Japanese - summary - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	No PPX (arm 1)		Concizumab PPX (arms 2-4)		Total	
	Japanese	Non-Japanese	Japanese	Non-Japanese	Japanese	Non-Japanese
Number of subjects	1	18	5	94	6	112
Height (m)						
N	1	18	5	94	6	112
Mean (SD)	1.5 (.)	1.7 (0.1)	1.6 (0.1)	1.7 (0.1)	1.6 (0.1)	1.7 (0.1)
Min ; Max	1.5 ; 1.5	1.6 ; 1.9	1.5 ; 1.7	1.3 ; 1.9	1.5 ; 1.7	1.3 ; 1.9
Median	1.5	1.7	1.6	1.7	1.6	1.7
P25 ; P75	1.5 ; 1.5	1.6 ; 1.8	1.6 ; 1.6	1.6 ; 1.8	1.5 ; 1.6	1.6 ; 1.8
Body weight (kg)						
N	1	18	5	94	6	112
Mean (SD)	45.8 (.)	70.8 (21.9)	59.4 (9.0)	67.5 (19.5)	57.1 (9.8)	68.0 (19.9)
Min ; Max	45.8 ; 45.8	40.0 ; 107.0	52.5 ; 74.4	31.2 ; 127.1	45.8 ; 74.4	31.2 ; 127.1
Median	45.8	64.7	55.7	64.9	54.6	64.9
P25 ; P75	45.8 ; 45.8	54.4 ; 95.1	53.4 ; 61.0	54.3 ; 79.5	52.5 ; 61.0	54.3 ; 79.7
BMI, (kg/m^2)						
N	1	18	5	94	6	112
Mean (SD)	21.5 (.)	23.8 (6.3)	22.9 (3.2)	23.5 (5.7)	22.7 (2.9)	23.5 (5.8)
Min ; Max	21.5 ; 21.5	15.1 ; 36.5	19.9 ; 27.9	14.6 ; 42.4	19.9 ; 27.9	14.6 ; 42.4
Median	21.5	22.0	22.5	22.7	22.0	22.5
P25 ; P75	21.5 ; 21.5	18.7 ; 28.3	20.5 ; 24.0	19.2 ; 26.0	20.5 ; 24.0	19.1 ; 26.2

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, N: number of subjects, BMI: body mass index, SD: standard deviation, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile.
Baseline is defined as the latest measurement before first dose with new regimen or before randomisation for arm 1.

6.1.77 Body measurements at baseline - Asian vs. non-Asian - summary - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	No PPX (arm 1)		Concizumab PPX (arms 2-4)		Total	
	Asian	Non-Asian	Asian	Non-Asian	Asian	Non-Asian
Number of subjects	5	14	33	66	38	80
Height (m)						
N	5	14	33	66	38	80
Mean (SD)	1.6 (0.1)	1.7 (0.1)	1.7 (0.1)	1.7 (0.1)	1.6 (0.1)	1.7 (0.1)
Min ; Max	1.5 ; 1.7	1.6 ; 1.9	1.4 ; 1.8	1.3 ; 1.9	1.4 ; 1.8	1.3 ; 1.9
Median	1.6	1.8	1.7	1.7	1.7	1.7
P25 ; P75	1.6 ; 1.7	1.6 ; 1.8	1.6 ; 1.7	1.6 ; 1.8	1.6 ; 1.7	1.6 ; 1.8
Body weight (kg)						
N	5	14	33	66	38	80
Mean (SD)	61.6 (21.6)	72.3 (22.3)	58.8 (16.3)	71.3 (19.3)	59.2 (16.8)	71.4 (19.7)
Min ; Max	40.0 ; 95.1	44.1 ; 107.0	39.3 ; 116.0	31.2 ; 127.1	39.3 ; 116.0	31.2 ; 127.1
Median	60.0	65.7	53.4	69.2	53.9	69.0
P25 ; P75	45.8 ; 67.1	54.4 ; 99.0	49.4 ; 64.9	57.3 ; 81.9	49.0 ; 65.2	56.8 ; 82.4
BMI, (kg/m^2)						
N	5	14	33	66	38	80
Mean (SD)	23.6 (7.0)	23.7 (6.1)	21.5 (5.0)	24.4 (5.7)	21.8 (5.3)	24.3 (5.7)
Min ; Max	15.1 ; 33.9	16.3 ; 36.5	14.6 ; 35.0	16.8 ; 42.4	14.6 ; 35.0	16.3 ; 42.4
Median	21.5	21.8	20.4	23.5	20.8	23.3
P25 ; P75	21.5 ; 26.2	18.7 ; 28.3	18.2 ; 24.0	20.1 ; 26.9	18.2 ; 24.0	19.8 ; 27.1

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, N: number of subjects, BMI: body mass index, SD: standard deviation, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile.
Baseline is defined as the latest measurement before first dose with new regimen or before randomisation for arm 1.

6.1.78 Body measurements at baseline - US vs. non-US - summary - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	No PPX (arm 1)		Concizumab PPX (arms 2-4)		Total	
	US	Non-US	US	Non-US	US	Non-US
Number of subjects	1	18	5	94	6	112
Height (m)						
N	1	18	5	94	6	112
Mean (SD)	1.8 (.)	1.7 (0.1)	1.7 (0.1)	1.7 (0.1)	1.7 (0.1)	1.7 (0.1)
Min ; Max	1.8 ; 1.8	1.5 ; 1.9	1.6 ; 1.7	1.3 ; 1.9	1.6 ; 1.8	1.3 ; 1.9
Median	1.8	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7
P25 ; P75	1.8 ; 1.8	1.6 ; 1.8	1.7 ; 1.7	1.6 ; 1.8	1.7 ; 1.7	1.6 ; 1.8
Body weight (kg)						
N	1	18	5	94	6	112
Mean (SD)	101.4 (.)	67.7 (21.3)	85.7 (17.7)	66.1 (18.8)	88.3 (17.1)	66.4 (19.2)
Min ; Max	101.4 ; 101.4	40.0 ; 107.0	64.7 ; 105.0	31.2 ; 127.1	64.7 ; 105.0	31.2 ; 127.1
Median	101.4	61.2	90.5	62.9	94.5	62.4
P25 ; P75	101.4 ; 101.4	53.0 ; 77.8	69.8 ; 98.5	53.2 ; 76.8	69.8 ; 101.4	53.1 ; 77.8
BMI, (kg/m^2)						
N	1	18	5	94	6	112
Mean (SD)	32.1 (.)	23.2 (5.9)	30.2 (5.6)	23.1 (5.4)	30.5 (5.1)	23.1 (5.5)
Min ; Max	32.1 ; 32.1	15.1 ; 36.5	23.4 ; 37.2	14.6 ; 42.4	23.4 ; 37.2	14.6 ; 42.4
Median	32.1	21.5	30.2	22.2	31.2	22.2
P25 ; P75	32.1 ; 32.1	18.7 ; 26.2	26.3 ; 34.0	19.2 ; 25.5	26.3 ; 34.0	19.1 ; 25.5

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, N: number of subjects, BMI: body mass index, SD: standard deviation, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile.
Baseline is defined as the latest measurement before first dose with new regimen or before randomisation for arm 1.

6.1.79 Body measurements at baseline - by BMI class - summary - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	No PPX (arm 1)				
	< 18.5	18.5-24.9	25-29.9	30-34.9	>= 35
Number of subjects	3	8	5	2	1
Height (m)					
N	3	8	5	2	1
Mean (SD)	1.6 (0.0)	1.7 (0.1)	1.8 (0.1)	1.7 (0.1)	1.7 (.)
Min ; Max	1.6 ; 1.6	1.5 ; 1.8	1.6 ; 1.9	1.7 ; 1.8	1.7 ; 1.7
Median	1.6	1.7	1.8	1.7	1.7
P25 ; P75	1.6 ; 1.6	1.6 ; 1.8	1.8 ; 1.9	1.7 ; 1.8	1.7 ; 1.7
Body weight (kg)					
N	3	8	5	2	1
Mean (SD)	43.0 (2.6)	57.8 (6.9)	85.7 (16.6)	98.3 (4.5)	103.0 (.)
Min ; Max	40.0 ; 44.8	45.8 ; 69.0	67.1 ; 107.0	95.1 ; 101.4	103.0 ; 103.0
Median	44.1	59.0	77.8	98.3	103.0
P25 ; P75	40.0 ; 44.8	53.7 ; 61.2	77.8 ; 99.0	95.1 ; 101.4	103.0 ; 103.0
BMI, (kg/m^2)					
N	3	8	5	2	1
Mean (SD)	16.1 (1.0)	20.5 (1.4)	26.9 (2.0)	33.0 (1.3)	36.5 (.)
Min ; Max	15.1 ; 17.1	18.7 ; 22.5	25.1 ; 29.6	32.1 ; 33.9	36.5 ; 36.5
Median	16.3	20.7	26.2	33.0	36.5
P25 ; P75	15.1 ; 17.1	19.2 ; 21.5	25.4 ; 28.3	32.1 ; 33.9	36.5 ; 36.5

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, N: number of subjects, BMI: body mass index, SD: standard deviation, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile.
Baseline is defined as the latest measurement before first dose with new regimen or before randomisation for arm 1.

Body measurements at baseline - by BMI class - summary - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	Concizumab PPX (arms 2-4)				
	< 18.5	18.5-24.9	25-29.9	30-34.9	>= 35
Number of subjects	19	50	16	9	5
Height (m)					
N	19	50	16	9	5
Mean (SD)	1.7 (0.1)	1.7 (0.1)	1.7 (0.1)	1.7 (0.1)	1.7 (0.1)
Min ; Max	1.3 ; 1.9	1.4 ; 1.9	1.5 ; 1.9	1.6 ; 1.8	1.7 ; 1.8
Median	1.7	1.7	1.7	1.7	1.8
P25 ; P75	1.6 ; 1.8	1.6 ; 1.7	1.6 ; 1.8	1.7 ; 1.7	1.7 ; 1.8
Body weight (kg)					
N	19	50	16	9	5
Mean (SD)	48.3 (8.5)	61.9 (10.1)	75.7 (9.5)	93.4 (9.9)	115.8 (7.8)
Min ; Max	31.2 ; 62.5	42.0 ; 84.9	56.0 ; 94.0	79.9 ; 110.6	105.0 ; 127.1
Median	46.6	61.4	76.4	91.4	115.7
P25 ; P75	42.7 ; 54.8	54.3 ; 69.3	68.9 ; 82.4	89.6 ; 98.5	115.3 ; 116.0
BMI, (kg/m^2)					
N	19	50	16	9	5
Mean (SD)	17.0 (1.2)	21.9 (1.8)	26.7 (1.2)	31.8 (1.6)	38.3 (3.2)
Min ; Max	14.6 ; 18.5	18.7 ; 24.6	25.1 ; 28.7	30.1 ; 34.1	35.0 ; 42.4
Median	17.4	22.0	26.4	31.7	37.2
P25 ; P75	16.3 ; 18.1	20.0 ; 23.6	25.8 ; 27.8	30.2 ; 32.5	35.9 ; 41.0

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, N: number of subjects, BMI: body mass index, SD: standard deviation, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile.
Baseline is defined as the latest measurement before first dose with new regimen or before randomisation for arm 1.

Body measurements at baseline - by BMI class - summary - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	Total				
	< 18.5	18.5-24.9	25-29.9	30-34.9	>= 35
Number of subjects	22	58	21	11	6
Height (m)					
N	22	58	21	11	6
Mean (SD)	1.7 (0.1)	1.7 (0.1)	1.7 (0.1)	1.7 (0.1)	1.7 (0.1)
Min ; Max	1.3 ; 1.9	1.4 ; 1.9	1.5 ; 1.9	1.6 ; 1.8	1.7 ; 1.8
Median	1.6	1.7	1.7	1.7	1.7
P25 ; P75	1.6 ; 1.8	1.6 ; 1.8	1.6 ; 1.8	1.7 ; 1.8	1.7 ; 1.8
Body weight (kg)					
N	22	58	21	11	6
Mean (SD)	47.6 (8.1)	61.3 (9.8)	78.1 (11.9)	94.3 (9.1)	113.7 (8.7)
Min ; Max	31.2 ; 62.5	42.0 ; 84.9	56.0 ; 107.0	79.9 ; 110.6	103.0 ; 127.1
Median	45.5	60.5	77.8	95.1	115.5
P25 ; P75	42.7 ; 53.0	54.3 ; 69.0	69.4 ; 82.8	89.6 ; 101.4	105.0 ; 116.0
BMI, (kg/m^2)					
N	22	58	21	11	6
Mean (SD)	16.9 (1.2)	21.7 (1.8)	26.8 (1.3)	32.0 (1.6)	38.0 (3.0)
Min ; Max	14.6 ; 18.5	18.7 ; 24.6	25.1 ; 29.6	30.1 ; 34.1	35.0 ; 42.4
Median	17.2	21.8	26.3	32.1	36.9
P25 ; P75	16.3 ; 18.0	20.0 ; 23.4	25.5 ; 27.9	30.2 ; 33.9	35.9 ; 41.0

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, N: number of subjects, BMI: body mass index, SD: standard deviation, Min: minimum, Max: maximum, P25/P75 is the 25th/75th percentile.
Baseline is defined as the latest measurement before first dose with new regimen or before randomisation for arm 1.

コンシズマブ（遺伝子組換え）

2.7.3 臨床的有効性

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

ページ

目次 2
図目次 4
表目次 5
略語一覧 7
2.7.3.1 背景及び概観 9
2.7.3.1.1 序文 9
2.7.3.1.2 背景及び臨床的有効性の根拠を示した臨床試験の概観 9
2.7.3.1.2.1 コンシズマブによる治療の中断 12
2.7.3.1.3 試験デザイン及び方法の概観 12
2.7.3.1.3.1 試験デザイン 13
2.7.3.1.3.1.1 4311 試験 13
2.7.3.1.3.1.2 第 2 相試験－臨床的 proof of concept 14
2.7.3.1.3.2 有効性に関する試験の目的 16
2.7.3.1.3.2.1 4311 試験 16
2.7.3.1.3.2.1.1 主要目的に対する estimand 16
2.7.3.1.3.2.2 第 2 相試験－臨床的 proof of concept 17
2.7.3.1.3.3 対照薬 17
2.7.3.1.3.4 盲検化及び無作為化 17
2.7.3.1.3.5 試験対象集団 17
2.7.3.1.3.5.1 主な選択基準 18
2.7.3.1.3.5.2 主な除外基準 18
2.7.3.1.3.5.3 治験薬の中止基準 19
2.7.3.1.3.6 試験期間 20
2.7.3.1.3.7 コンシズマブの投与方法 21
2.7.3.1.3.8 統計手法 22
2.7.3.1.3.8.1 4311 試験 22
2.7.3.1.3.8.1.1 有効性のエンドポイント 22
2.7.3.1.3.8.1.2 被験者数の設定 22
2.7.3.1.3.8.1.3 解析対象集団の定義 23
2.7.3.1.3.8.1.4 ベースラインの定義 24
2.7.3.1.3.8.1.5 主な解析方法－プライマリーエンドポイント 24
2.7.3.1.3.8.1.6 解析方法－重要なセカンダリーエンドポイント 25
2.7.3.1.3.8.1.7 解析方法－その他のセカンダリーエンドポイント 26
2.7.3.1.3.8.2 第 2 相試験－臨床的 proof of concept 27
2.7.3.1.3.9 4322 試験（非介入試験）及びコンパッショネートユースの試験デザイン及び方法 27
2.7.3.1.3.9.1 4322 試験（非介入試験） 27

2.7.3.1.3.9.2 コンシズマブのコンパッショネートユース（プログラム ID：4807 及び患者ごとに行われるコンパッショネートユース）.....27
2.7.3.2 個々の試験結果の要約.....30
2.7.3.2.1 序文.....30
2.7.3.2.2 4311 試験.....30
2.7.3.2.3 第 2 相試験－臨床的 proof of concept.....32
2.7.3.2.4 4322 試験（非介入試験）及びコンパッショネートユース.....33
2.7.3.2.4.1 4322 試験（非介入試験）.....33
2.7.3.2.4.2 コンパッショネートユース（プログラム ID：4807 及び患者ごとに行われるコンパッショネートユース）.....34
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析.....36
2.7.3.3.1 試験対象集団.....36
2.7.3.3.1.1 4311 試験.....36
2.7.3.3.1.1.1 被験者の内訳.....36
2.7.3.3.1.1.1.1 日本人被験者の内訳.....39
2.7.3.3.1.1.2 人口統計学的特性及びベースライン特性.....39
2.7.3.3.1.1.2.1 日本人被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性.....42
2.7.3.3.1.1.3 曝露量.....42
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討.....42
2.7.3.3.2.1 4311 試験.....42
2.7.3.3.2.1.1 出血エピソード.....42
2.7.3.3.2.1.2 治療開始から 24 週間治療された出血エピソードが起こらなかった被験者.....48
2.7.3.3.2.1.3 止血薬.....51
2.7.3.3.2.1.4 患者報告アウトカム.....51
2.7.3.3.2.1.5 身体活動.....58
2.7.3.3.2.2 第 2 相試験－臨床的 proof of concept.....58
2.7.3.3.2.3 手術における有効性.....59
2.7.3.3.2.3.1 4311 試験.....59
2.7.3.3.2.3.2 第 2 相試験－臨床的 proof of concept.....59
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較.....59
2.7.3.3.3.1 年齢グループ別の有効性.....60
2.7.3.3.3.1.1 出血エピソード.....60
2.7.3.3.3.1.2 止血薬.....62
2.7.3.3.3.1.3 患者報告アウトカム.....62
2.7.3.3.3.1.4 身体活動.....68
2.7.3.3.3.2 血友病の分類別の有効性.....68
2.7.3.3.3.2.1 出血エピソード.....68
2.7.3.3.3.2.2 治療開始から 24 週間治療された出血エピソードが起こらなかった被験者.....70

2.7.3.3.3.2.3 止血薬 73
2.7.3.3.3.2.4 患者報告アウトカム 73
2.7.3.3.3.3 人種別の有効性 82
2.7.3.3.3.3.1 出血エピソード 82
2.7.3.3.3.4 民族別の有効性 84
2.7.3.3.3.4.1 出血エピソード 84
2.7.3.3.3.5 日本人における有効性 86
2.7.3.3.3.6 米国人における有効性 87
2.7.3.3.3.6.1 出血エピソード 87
2.7.3.3.3.6.2 止血薬 88
2.7.3.3.3.6.3 患者報告アウトカム 88
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 94
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 98
2.7.3.6 参考文献 105

2.7.3.7 付録
2.7.3.7.1 表、図及び一覧

図目次

ページ

図 2.7.3.1-1 試験デザイン（4311 試験） 14
図 2.7.3.1-2 試験デザイン（4310 試験） 15
図 2.7.3.1-3 試験デザイン（4255 試験） 16
図 2.7.3.1-4 4311 試験再開時のコンシズマブの投与方法 21
図 2.7.3.1-5 解析データセットの定義 23
図 2.7.3.1-6 コンパッショネートユースプログラムの試験デザイン 28
図 2.7.3.3-1 無作為割り付け群の被験者の内訳－4311 試験 36
図 2.7.3.3-2 出血エピソードー治療された自然出血及び外傷性出血エピソードーフォレストプロットー主要解析、感度分析及び補足的解析－HAwI+HBwI－最大の解析対象集団 46
図 2.7.3.3-3 SF-36v2（標準版）－24 週－フォレストプロットー統計解析－HAwI+HBwI－OTexIR－最大の解析対象集団 55
図 2.7.3.3-4 成人血友病患者用 QOL 質問票（Haem-A-QoL）－成人－24 週－フォレストプロットー統計解析－HAwI+HBwI－OTexIR－最大の解析対象集団 56
図 2.7.3.3-5 血友病治療経験評価（Hemo-TEM）－24 週－フォレストプロットー統計解析－HAwI+HBwI－OTexIR－最大の解析対象集団－4311 試験 57
図 2.7.3.4-1 コンシズマブ 1 mg/kg を負荷投与し、その後維持用量として 1 日 1 回、0.25 mg/kg を投与したときの曝露量（観測値）－血栓塞栓性事象を発現した被験者と発現していない被験者（第 3 相試験：4311 試験及び 4307 試験） 95
図 2.7.3.4-2 第 2 相試験（4310 試験及び 4255 試験）における曝露量（観測値） 95

図 2.7.3.4-3　コンシズマブの血漿中濃度推移－試験再開後の投与方法－HAwI+HBwI－OTexIR－安全性解析対象集団 97
図 2.7.3.5-1　出血エピソードの経時的な発現状況と抗薬物抗体の状態－ 抗薬物抗体陽性被験者－インヒビターを保有しない血友病 A 患者－安全性解析対象集団 101
図 2.7.3.5-2　出血エピソードの経時的な発現状況と抗薬物抗体の状態－抗薬物抗体陽性被験者－インヒビターを保有する血友病 A 患者－安全性解析対象集団 102
図 2.7.3.5-3　出血エピソードの経時的な発現状況と抗薬物抗体の状態－抗薬物抗体陽性被験者－インヒビターを保有する血友病 B 患者－安全性解析対象集団 103

表目次

ページ

表 2.7.3.1-1　コンシズマブの有効性評価に寄与した臨床試験の概観 10
表 2.7.3.1-2　コンシズマブの追加使用 11
表 2.7.3.1-3　主な選択基準（4311 試験、4310 試験及び 4255 試験） 18
表 2.7.3.1-4　主な除外基準（4311 試験、4310 試験及び 4255 試験） 18
表 2.7.3.1-5　治験薬の中止基準（4311 試験、4310 試験及び 4255 試験） 20
表 2.7.3.1-6　4311 試験の有効性のエンドポイント 22
表 2.7.3.2-1　出血エピソードの統計解析－HAwI+HBwI－OTwoATexIR－最大の解析対象集団 31
表 2.7.3.2-2　年換算の出血率の推定値（95%信頼区間） 33
表 2.7.3.3-1　被験者の内訳－要約－HAwI+HBwI－すべての被験者 38
表 2.7.3.3-2　人口統計学的特性及びベースライン特性－要約－HAwI+HBwI－OTexIR－最大の解析対象集団 40
表 2.7.3.3-3　プライマリーエンドポイント－出血エピソード－記述統計量－HAwI+HBwI－OTwoATexIR－最大の解析対象集団 43
表 2.7.3.3-4　プライマリーエンドポイント－出血エピソード－統計解析－HAwI+HBwI－OTwoATexIR－最大の解析対象集団 44
表 2.7.3.3-5　補足的セカンダリーエンドポイント－出血エピソード－記述統計量－HAwI+HBwI－OTwoATexIR－最大の解析対象集団 47
表 2.7.3.3-6　補足的セカンダリーエンドポイント－出血エピソード－統計解析－HAwI+HBwI－OTwoATexIR－最大の解析対象集団 48
表 2.7.3.3-7　出血エピソード－治療開始から 24 週間治療された自然出血及び外傷性出血エピソードのいずれも起こらなかった被験者－要約－HAwI+HBwI－OTwoATexIR－最大の解析対象集団 50
表 2.7.3.3-8　患者報告アウトカム質問票に回答した被験者数－HAwI+HBwI－OTwoATexIR－最大の解析対象集団 52
表 2.7.3.3-9　重要なセカンダリーエンドポイント SF-36v2「体の痛み」及び「身体機能」－統計解析－HAwI+HBwI－OTwoATexIR－最大の解析対象集団 54

表 2.7.3.3-10 治療された出血エピソード－年齢グループ別－要約－HAwI+HBwI－OTwoATexIR－最大の解析対象集団－4311 試験 61
表 2.7.3.3-11 SF-36v2－ベースラインから 24 週までの変化量－年齢グループ別－記述統計量－HAwI+HBwI－OTexIR－最大の解析対象集団－4311 試験 63
表 2.7.3.3-12 Hemo-TEM－ベースラインから 24 週までの変化量－年齢グループ別－記述統計量－HAwI+HBwI－OTexIR－最大の解析対象集団－4311 試験 67
表 2.7.3.3-13 治療された出血エピソード－血友病の分類別－要約－HAwI 及び HBwI－OTwoATexIR－最大の解析対象集団－4311 試験 69
表 2.7.3.3-14 出血エピソード－統計解析－HAwI 及び HBwI－OTwoATexIR－最大の解析対象集団 70
表 2.7.3.3-15 出血エピソード－治療開始から 24 週間出血エピソードが起こらなかった被験者－要約－HAwI 及び HBwI－OTwoATexIR－最大の解析対象集団－4311 試験 72
表 2.7.3.3-16 SF-36v2－ベースラインから 24 週までの変化量－血友病の分類別－記述統計量－HAwI 及び HBwI－OTexIR－最大の解析対象集団－4311 試験 74
表 2.7.3.3-17 成人血友病患者用 QOL 質問票（Haem-A-QoL）（17 歳以上）－ベースラインから 24 週までの変化量－血友病の分類別－記述統計量－HAwI 及び HBwI－OTexIR－最大の解析対象集団－4311 試験 77
表 2.7.3.3-18 Hemo-TEM－ベースラインから 24 週までの変化量－血友病の分類別－記述統計量－HAwI 及び HBwI－OTexIR－最大の解析対象集団－4311 試験 81
表 2.7.3.3-19 治療された出血エピソード－人種別－要約－HAwI+HBwI－OTwoATexIR－最大の解析対象集団－4311 試験 83
表 2.7.3.3-20 治療された出血エピソード－民族別－要約－HAwI+HBwI－OTwoATexIR－最大の解析対象集団－4311 試験 85
表 2.7.3.3-21 SF-36v2（標準版）－米国人対非米国人－記述統計量－HAwI+HBwI－OTexIR－最大の解析対象集団－4311 試験 89
表 2.7.3.3-22 Hemo-TEM－ベースラインから 24 週までの変化量－米国人対非米国人－記述統計量－HAwI+HBwI－OTexIR－最大の解析対象集団－4311 試験 93
表 2.7.3.4-1 モデルより算出した年換算の出血率の曝露量－反応解析 96

略語一覧

ABR	:	annualised bleeding rate（年換算の出血率）
ADA	:	anti-drug antibodies（抗薬物抗体）
ADS	:	analysis data set（解析データセット）
AE	:	adverse event（有害事象）
ALT	:	alanine aminotransferase（アラニンアミノトランスフェラーゼ）
ANCOVA	:	analysis of covariance（共分散分析）
ANOVA	:	analysis of variance
AT	:	antithrombin（アンチトロンビン）
BMI	:	body mass index（体容量指数）
BU	:	bethesda units（ベセスダ単位）
CI	:	confidence interval（信頼区間）
CPoC	:	clinical proof of concept（臨床的 proof of concept）
CTR	:	clinical trial report（治験総括報告書）
DIC	:	disseminated intravascular coagulation（播種性血管内凝固）
DMC	:	data monitoring committee（データモニタリング委員会）
EMA	:	European Medicinal Agency（欧州医薬品庁）
ETR	:	estimated treatment ratios（治療間比の推定値）
FAS	:	full analyses set（最大の解析対象集団）
FDA	:	US Food and Drug Administration（米国食品医薬品局）
FIX	:	coagulation factor IX（血液凝固第 IX 因子）
FVII	:	coagulation factor VII（血液凝固第 VII 因子）
FVIII	:	coagulation factor VIII（血液凝固第 VIII 因子）
FXa	:	coagulation factor Xa〔（活性型）血液凝固第 X 因子〕
GCP	:	good clinical practice（医薬品の臨床試験の実施に関する基準）
GFR	:	glomerular filtration rate（糸球体濾過量）
HA	:	haemophilia A（インヒビターを保有しない血友病 A）
Haem-A-QoL	:	haemophilia quality of life questionnaire for adults（成人血友病患者用 QOL 質問票）
HB	:	haemophilia A（インヒビターを保有する血友病 B）
Hemo-TEM	:	haemophilia treatment experience measure（血友病治療経験評価）
H-PPQ	:	the haemophilia patient preference questionnaire
ICH	:	international council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use（医薬品規制調和国際会議）
ISI	:	integrated summary of immunogenicity
ITexIR	:	in-trial excl. data on initial regimen for patients exposed to both regimens
LAR	:	legally acceptable representative
LD	:	loading dose（負荷投与）
LLoQ	:	lower limit of quantification（定量下限値）
LTFU	:	lost to follow up
MI	:	multiple imputation（多重補完）
MMRM	:	mixed model for repeated measurements（繰り返し測定に対する混合モデル）
MRD	:	minimum required dilution（最小希釈倍率）
MVPA	:	moderate or vigorous physical activity relative to awake time（中高強度身体活動）
NA	:	not applicable
NIS	:	non-interventional study（非介入試験）
NN	:	Novo Nordisk
NOAEL	:	no-observed-adverse-effects-level（無毒性量）
OT	:	on-treatment
OTexIR	:	on-treatment without data on initial regimen
OTwoAT	:	on-treatment without ancillary therapy

OTwoATexIR	:	on-treatment without ancillary therapy excl. data on initial regimen for patients
PACO	:	primary analysis cut-off（主要解析の cut-off）
PD	:	pharmacodynamic（薬力学的作用）
PGI-C	:	patient global impression of change
PGI-S	:	patient global impression of severity
PK	:	pharmacokinetic（薬物動態）
PPX	:	prophylaxis（予防）
PRO	:	patient-reported outcome（患者報告アウトカム）
PROMIS	:	patient-reported outcomes measurement information system
SAP	:	statistical analysis plan（統計解析計画書）
s.c.	:	subcutaneous（皮下）
SD	:	standard deviation（標準偏差）
SF-36 v2	:	36-item short form health survey
TF	:	tissue factor（組織因子）
TFL	:	tables, figures and listings
TFPI	:	tissue factor pathway inhibitor（組織因子経路インヒビター）
TMA	:	thrombotic microangiopathy（血栓性微小血管症）
TMDD	:	target-mediated drug disposition（標的介在性の薬物動態）
US	:	United States（米国）

2.7.3.1　背景及び概観

2.7.3.1.1　序文

ノボ ノルディスク社は、インヒビター保有の有無に関わらずすべての血友病 A 及び B 患者において、出血に対する予防治療が可能な組織因子経路インヒビター（TFPI）に対する遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であるコンシズマブを開発中である。

コンシズマブは TFPI に対するモノクローナル抗体である。TFPI は凝固カスケードの初期相におけるダウンレギュレーションに関与する。コンシズマブは TFPI の Kunitz ドメイン 2 に特異的に結合することにより、TFPI が活性型血液凝固第 X 因子（FXa）の活性部位に結合して阻害するのを妨げる。TFPI の阻害活性が低下すると、活性型血液凝固第 VII 因子（FVIIa）／組織因子（TF）複合体によって産生される FXa により、止血に十分な量のトロンビンが生成される。コンシズマブのこの新しい作用機序は血液凝固第 VIII 因子（FVIII）又は第 IX 因子（FIX）の有無、及びこれらに対するインヒビター保有の有無に依存しないため、インヒビター保有の有無に関わらずすべての血友病 A 及び B 患者に対する治療を目的として開発されている。

以下に示す結果は、FVIII に対するインヒビターを保有する血友病 A（HAwI）及び FIX に対するインヒビターを保有する血友病 B 患者（HBwI）における出血抑制及び出血頻度低下のための予防治療にコンシズマブを使用することを支持するものである。有効性の評価は主に、主要解析の cut-off（PACO）までに第 3 相試験で無作為割り付けを行った群〔出血時治療群（治療群 1）及びコンシズマブの予防治療群（治療群 2）〕から得られた結果に基づいている。主要解析の cut-off は出血時治療群（治療群 1）のすべての被験者が 24 週の来院を完了（又は中止）し、コンシズマブの予防治療群（治療群 2）のすべての被験者が 32 週の来院を完了（又は中止）した時点と定義した。

4311 試験では、インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者を合わせた集団に基づいて、コンシズマブの予防治療（治療群 2）の効果を出血時治療群（治療群 1）と比較することで評価した。インヒビターを保有する血友病 B 患者の希少性及び疾患の類似性、コンシズマブの作用機序、ならびに第 2 相試験においてインヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者それぞれから得られた結果が類似していたこと（このことは 4311 試験の結果からも支持された）を考慮すると、インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者を合わせて解析を行うことは妥当と考えられた。

コンシズマブの臨床開発プログラムに含まれる臨床試験は、プロジェクト番号 NN7415 と 4 桁の固有の番号（例：NN7415-4311）にて特定する。本概要では、臨床試験は 4 桁の固有の番号を用いて「XXXX 試験」（例：4311 試験）と表記する。

2.7.3.1.2　背景及び臨床的有効性の根拠を示した臨床試験の概観

コンシズマブの有効性は 1 つの第 3 相試験（4311 試験）及び 2 つの完了した第 2 相試験（4310 試験及び 4255 試験）で評価された。コンシズマブの開発プログラム全体の概観は Module 2.5.1.5 に示す。

4311 試験は、成人及び青年のインヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者を対象とした、コンシズマブの有効性、薬物動態、薬力学的作用及び安全性を評価する第 3 相ピボタル試験であった。本試験は、介入、国際共同、多施設共同、無作為割り付け、非盲検、検証的試験であり、成人及び青年のインヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者を対象とし、出血エピソードの発現回数の減少におけるコ

ンシズマブの予防治療の効果を非予防治療（バイパス製剤による出血時治療）と比較することを目的として計画された。本概要の有効性の評価は主に 4311 試験で得られた結果に基づいている。

また、インヒビターを保有しない血友病 A 及び B 患者を対象とした第 3 相試験（4307 試験）及び 12 歳未満のインヒビター保有の有無を問わない血友病 A 及び B 患者を対象とした第 3 相試験（4616 試験）が実施中であるが、本概要では言及しない。

コンシズマブの臨床的 proof of concept（CPoC）は、完了した第 2 相試験の 4310 試験及び 4255 試験で確立されている。

4310 試験は、CPoC 及び安全性を検討する第 2 相試験であり、インヒビターを保有する血友病患者において、出血エピソードに対するコンシズマブの潜在的な予防効果を実証することを目的としていた。本試験は、成人のインヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者を対象とした、コンシズマブの有効性及び安全性を評価することを目的とした国際共同、多施設共同、無作為割り付け、非盲検、実薬対照試験であった。

4255 試験は、CPoC 及び安全性を検討する第 2 相試験であり、インヒビターを保有しない血友病 A 患者において、出血エピソードに対するコンシズマブの潜在的な予防効果を実証することを目的としていた。本試験は、成人のインヒビターを保有しない血友病 A 患者を対象とした、コンシズマブの有効性及び安全性を評価することを目的とした国際共同、多施設共同、介入、無作為割り付け、1 群、非盲検試験であった。

得られている情報全体を提示する目的で、本概要では非介入試験（4322 試験）及びコンシズマブのコンパッショネートユースから得られた観察データについても提示する。4322 試験は、日常診療下で治療を受けているインヒビターの保有の有無を問わない成人及び青年の血友病 A 及び B 患者を対象とした前向き、国際共同、非介入試験である。コンシズマブのコンパッショネートユースはコンシズマブのコンパッショネートユースプログラム（拡大アクセスプログラム）及び患者ごとに行われるコンパッショネートユースの 2 つから構成され、両方ともコンシズマブの臨床試験に参加できなかったが緊急性の高いメディカルニーズを有する血友病患者を対象としている。

コンシズマブの有効性の評価に寄与した臨床試験の概観を表 2.7.3.1-1 に示す。その他のコンシズマブのコンパッショネートユースの概観を表 2.7.3.1-2 に示す。

これらの試験及びコンパッショネートユースの概要は 2.7.3.2 項に記述する。各試験の治験総括報告書は Module 5 に含める。

すべての臨床試験は、ICH 医薬品の臨床試験の実施の基準[1]及びヘルシンキ宣言[2]に従って実施した。

表 2.7.3.1-1　　コンシズマブの有効性評価に寄与した臨床試験の概観

試験 ID	試験の説明及び試験期間	**対象被験者（年齢）**	**コンシズマブの投与量及び投与経路**	**状況**
Phase 3				
4311	有効性、薬物動態、薬力学的作用及び安全性 無作為化、非盲検、対照、反復投与 160 週間	N = 133 HAwI: 80 HBwI: 53 （12 歳以上）	投与 1 日：負荷投与としてコンシズマブ 1 mg/kg を皮下投与 投与 2 日以降：初期の 1 日用量として 0.20 mg/kg を皮下投与。投与開始から 4 週の曝露量に基づき、個々の維持用量を 0.15、0.20 又は 0.25 mg/kg に設定 [a]	主要解析の cut-off を達成。延長パート実施中

試験 ID	試験の説明及び試験期間	対象被験者（年齢）	コンシズマブの投与量及び投与経路	状況
Phase 2				
4310	有効性及び安全性 無作為化、非盲検、対照 反復投与 76 週間以上	N = 26 HAwI: 16 HBwI: 10 （18 歳以上）	投与 1 日：負荷投与としてコンシズマブ 0.5 mg/kg を皮下投与 投与 2 日以降：0.15 mg/kg 1 日 1 回投与（12 週間以内の自然出血エピソードの回数に基づき 0.20 mg/kg、さらに 0.25 mg/kg まで用量漸増することを可能とした）	完了
4255	有効性及び安全性 非盲検、反復投与 76 週間以上	N = 36 HA （18 歳以上）	0.15 mg/kg 1 日 1 回投与（12 週間以内の自然出血エピソードの回数に基づき 0.20 mg/kg、さらに 0.25 mg/kg まで用量漸増することを可能とした）	完了
NIS				
4322	被験者背景 非介入、日常診療下で治療を受けている患者 [b] 最長 115 週間	N = 231 HA: 75 HB: 72 HAwI: 53 HBwI: 31 （12 歳以上）	－	完了

Notes: [a]Prior to the treatment pause, the dosing regimen in trial 4311 consisted of a loading dose of 1 mg/kg at Day 1 followed by a daily dose of 0.25 mg/kg from Day 2. The dose could be increased once to 0.35 mg/kg during the extension part of the trials at the investigator's discretion based on bleeding criteria. For further information, see Trial 4311 (M5.3.5.1), Appendix 16.1.1, (Protocol version 2.0). [b]Patients in study 4322 were not treated with concizumab.

Abbreviations: Approx: approximately, HA: haemophilia A, HB: haemophilia B, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of patients included, NA: not applicable, NIS: non-interventional study, OL: open label, PK: pharmacokinetics, s.c.: subcutaneous.

表 2.7.3.1-2　コンシズマブの追加使用

Trial ID	Trial description	Population[a]	Concizumab dose and route of administration	Status
Compassionate use				
4807（コンパッショネートユースプログラム）	計画書に基づくコンパッショネートユースプログラム	N = 6 高いメディカルニーズを有するコンシズマブの臨床試験に参加できなかった患者	投与 1 日：負荷投与としてコンシズマブ 1 mg/kg を皮下投与 2 日以降：初期の 1 日用量として 0.20 mg/kg を皮下投与。投与開始から 4 週の曝露量に基づき、個々の維持用量を 0.15、0.20 又は 0.25 mg/kg に設定	実施中：中間 cut-off を完了
患者ごとのコンパッショネートユース	医師主導のコンパッショネートユース	N = 10[b] 高いメディカルニーズを有するコンシズマブの臨床試験に参加できなかった患者	個々の維持用量の設定は患者ごとに行われた	実施中

Notes: [a]Number of patients who have received concizumab on compassionate use as per 10-Mar-2022. [b]Two (2) patients on the individual patient basis switched to the compassionate use programme (see Compassionate use report (M5.3.5.4), Section 5.1 for details).

Abbreviations: Approx: approximately, N: number of patients included, s.c.: subcutaneous.

2.7.3.1.2.1　コンシズマブによる治療の中断

第 3 相試験は 2019 年 10 月に開始された。第 3 相試験に組み入れられた 3 例において 5 件の非致死性血栓塞栓性事象が発現したため、4307 試験、4311 試験及び 4255 試験のコンシズマブによる治療は 2020 年 3 月に一時中断され、その後これらの臨床試験は実施保留（Clinical Hold）とされた。血栓塞栓性事象及びそれまでに得られたデータの調査から得られた知見に基づき、その後コンシズマブによる治療を受ける被験者において血栓塞栓性事象が発現するリスクを低減するために、ノボ ノルディスク社は第 3 相試験の治験実施計画書に変更を行った。

主要なリスク低減策：

- 軽度及び中等度の破綻出血の治療ガイダンスを変更し、コンシズマブの予防治療中に凝固因子製剤又はバイパス製剤を使用する場合は最低用量を使用するよう指針を示した。
- 出血が疑われる場合、被験者は必ず治験実施施設に連絡しなければならないこととした。

追加のリスク低減策：

- コンシズマブの投与方法を更新し、1.0 mg/kg の負荷投与（最初の投与方法から変更なし）と初期の 1 日用量を 0.20 mg/kg（0.25 mg/kg から変更）とした。試験再開後、1 日維持用量を 0.25 mg/kg に増量又は 0.15 mg/kg に減量する基準（治療開始から 4 週時の来院におけるコンシズマブ曝露量に基づく）を示した。
- 待機的大手術は許可しないこととした。
- 試験中断に関する規則を改訂し、重大な血栓塞栓性事象、播種性血管内凝固、血栓性微小血管症又は治験薬との関連性が否定できない死亡のうち、いずれか 1 件（2 件から変更）発現した場合には、ノボ ノルディスク安全性委員会による緊急の評価及びデータモニタリング委員会との相談を行う旨を規定した。

第 3 相ピボタル試験の試験デザイン及び統計解析の変更は規制当局との相談の上で行われた。臨床試験の実施保留（Clinical Hold）は 2020 年 8 月に解除された。

治療の一時中断、試験デザインの変更が主要解析へ与える影響について感度分析により検討を行った（2.7.3.3.2.1.1 項）。治療の中断に関する詳細は 4311 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Section 7.4 に示す。

2.7.3.1.3　試験デザイン及び方法の概観

2.7.3.1.3.1～2.7.3.1.3.8 項は、第 3 相試験の 4311 試験ならびに第 2 相試験の 4310 試験及び 4255 試験の試験デザイン及び方法の概要を示す。2.7.3.1.3.9 項では 4322 試験（非介入試験）及びコンシズマブのコンパッショネートユースにおけるデザイン及び方法について簡単に示す。

2.7.3.1.3.1 試験デザイン

2.7.3.1.3.1.1 4311 試験

以下の記載はコンシズマブによる治療の一時中断（2.7.3.1.2.1 項）後に変更された 4311 試験の試験デザインに基づくものである。治療の一時中断前の元の試験デザインの詳細は 4311 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）、Appendix 16.1.1（治験実施計画書第 2 版）に示す。

4311 試験はインヒビターを保有する成人及び青年の血友病 A 及び B 患者を対象とした、コンシズマブの有効性、薬物動態、薬力学的作用及び安全性を評価する第 3 相ピボタル試験であった。本試験は、介入、国際共同、多施設共同、無作為割り付け、非盲検、検証的臨床試験であり、成人及び青年のインヒビターを保有する血友病患者を対象とし、出血エピソードの発現回数の減少におけるコンシズマブの予防治療効果を非予防治療（バイパス製剤による出血時治療）との比較により示すことを目的としていた。コンシズマブによる予防治療の投与方法は初回投与時にコンシズマブ 1.0 mg/kg の負荷投与を行い、2 日目以降コンシズマブ 0.20 mg/kg を 1 日 1 回皮下投与することであった。被験者ごとの維持用量（1 日 1 回皮下投与）は投与開始から 4 週後のコンシズマブの曝露量に基づき 0.15、0.20 又は 0.25 mg/kg のいずれかに設定することとした。

試験デザインを図 2.7.3.1-1 に示す。

本試験は以下の期間で構成された。

- 3 週間のスクリーニング期間
- 主要パート（24～32 週間の投与期間）
- 延長パート（128～136 週間の投与期間）
- 7 週間の追跡調査期間

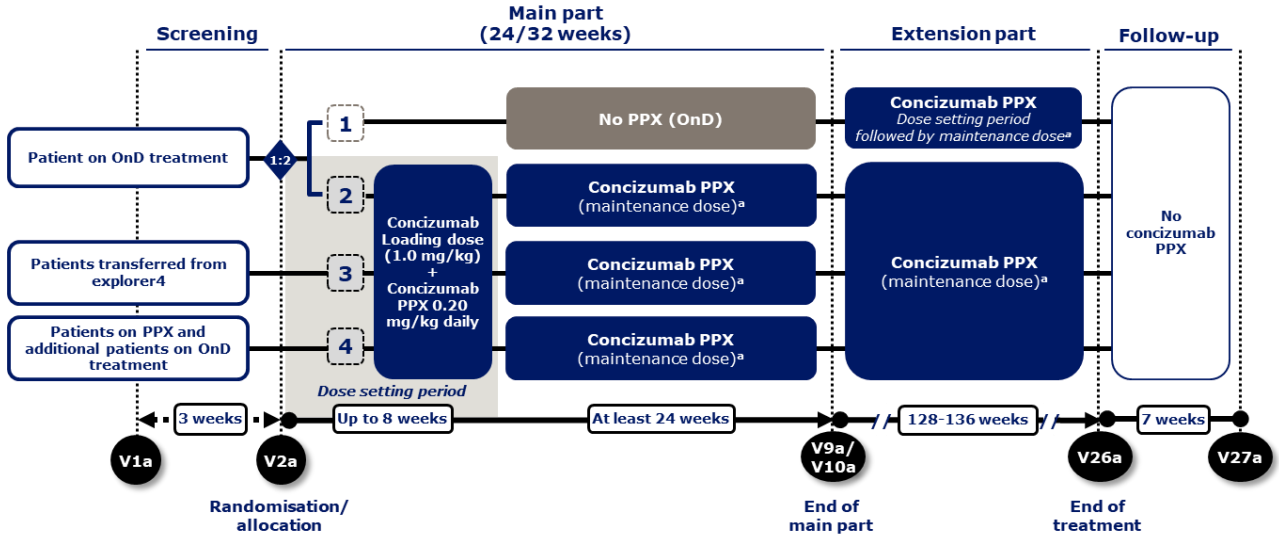
本試験は以下の 4 つの治療群を設けた。

- 治療群 1 及び 2 は出血時治療を受けていた被験者で構成され、以下の 2 つの治療に無作為割り付けされた。
  - 治療群 1：出血時治療
  - 治療群 2：コンシズマブの予防治療
- 治療群 3 及び 4 はコンシズマブの予防治療が割り当てられ、以下の被験者で構成された。
  - 治療群 3：4310 試験から移行した被験者
  - 治療群 4：予防治療を受けていた被験者又は出血時治療を受けていた被験者

本試験の主要パートは、治療群 1 の被験者は 24 週間以上（スクリーニング期間を除く）、治療群 2、3 及び 4 の被験者は 32 週間以上（スクリーニング期間を除く）の試験参加を完了した時点で終了とした。治療群 2、3 及び 4 は用量調節期間を含むため、主要パートが長かった。本試験の主要パート終了後、すべての被験者に対し、本試験の延長パートで最長 128 週（治療群 2～4）又は 136 週間（治療群 1）のコンシズマブ投与を継続するように提案した。

試験デザインの詳細は 4311 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Section 9.1 に示す。

図 2.7.3.1-1　　試験デザイン（4311 試験）



Notes: [a]The individual maintenance dose will be either 0.15, 0.20 or 0.25 mg/kg concizumab (see Section 2.7.3.1.3.6). Explorer4 = trial 4310.
Abbreviations: OnD: on demand, PPX: prophylaxis, V: visit.

2.7.3.1.3.1.2　　第 2 相試験－臨床的 proof of concept

4310 試験

4310 試験は、インヒビターを保有する血友病患者において、出血エピソードに対するコンシズマブの潜在的な予防効果を実証することを目的とした、CPoC 及び安全性を検討する第 2 相試験であった。本試験は、成人のインヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者を対象とした、コンシズマブの皮下投与〔初回投与時にコンシズマブ 0.5 mg/kg の負荷投与を行い、以降は 0.15 mg/kg（0.20 mg/kg 及び 0.25 mg/kg まで用量漸増の可能性あり）を 1 日 1 回投与した〕の有効性及び安全性を評価することを目的とした国際共同、多施設共同、無作為割り付け、非盲検、実薬対照試験であった。

各被験者に対して有効かつ安全なコンシズマブの投与量を特定するために、用量を漸増するデザインとした。コンシズマブによる予防治療のエプタコグ アルファ（rFVIIa）による出血時治療に対する優越性を示すために対照群が含まれた。

試験デザインを図 2.7.3.1-2 に示す。

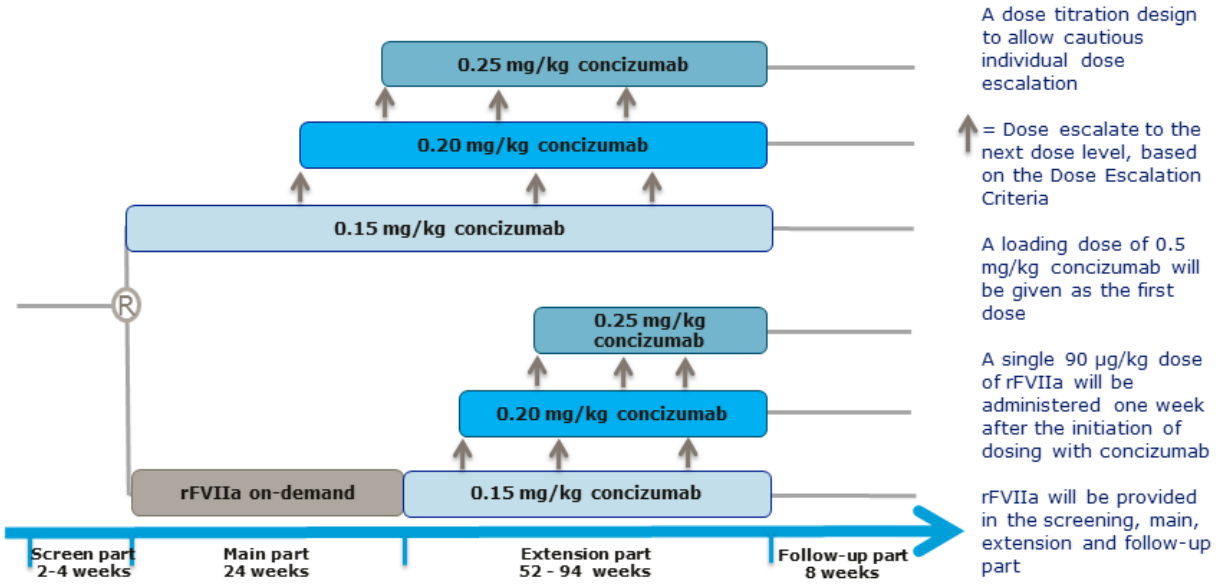
本試験は以下の期間で構成された。

- 2～4 週間のスクリーニング期間
- 主要パート（24 週間以上の投与期間）
- 延長パート（52～94 週間の投与期間）
- 8 週間の追跡調査期間

本試験の主要パートはエプタコグ アルファ群に無作為割り付けされた被験者では 24 週間、コンシズマブ群に無作為割り付けされた被験者では 24 週間以上であった。本試験の主要パートは、コンシズマブ群の最終の被験者が少なくとも 24 週間の投与を完了した時点で終了とした。したがって、コンシズマブ群では被験者によって主要パートの期間が異なる。エプタコグ アルファ群では、主要パートはすべての被験者が 24 週間の投与期間を完了した時点で終了とした。

試験デザインに関する詳細は治験総括報告書〔4310 試験 主要パート（Module 5.3.5.1）Section 9.1、4310 試験 延長パート（Module 5.3.5.1）Section 9.1〕に示す。

図 2.7.3.1-2　　試験デザイン（4310 試験）



Notes: rFVIIa = eptacog alfa.

4255 試験

4255 試験は、インヒビターを保有しない血友病 A 患者において、出血エピソードに対するコンシズマブの潜在的な予防効果を実証することを目的とした、CPoC 及び安全性を検討する第 2 相試験であった。本試験は、成人のインヒビターを保有しない血友病 A 患者を対象とした、コンシズマブ 0.15 mg/kg（0.20 mg/kg 及び 0.25 mg/kg まで用量漸増の可能性あり）の 1 日 1 回皮下投与の有効性及び安全性を評価することを目的とした国際共同、多施設共同、介入、1 群、非盲検試験であった。

各被験者に対して有効かつ安全なコンシズマブの投与量を特定するために、注意深く用量を漸増するデザインとした。

試験デザインを図 2.7.3.1-3 に示す。

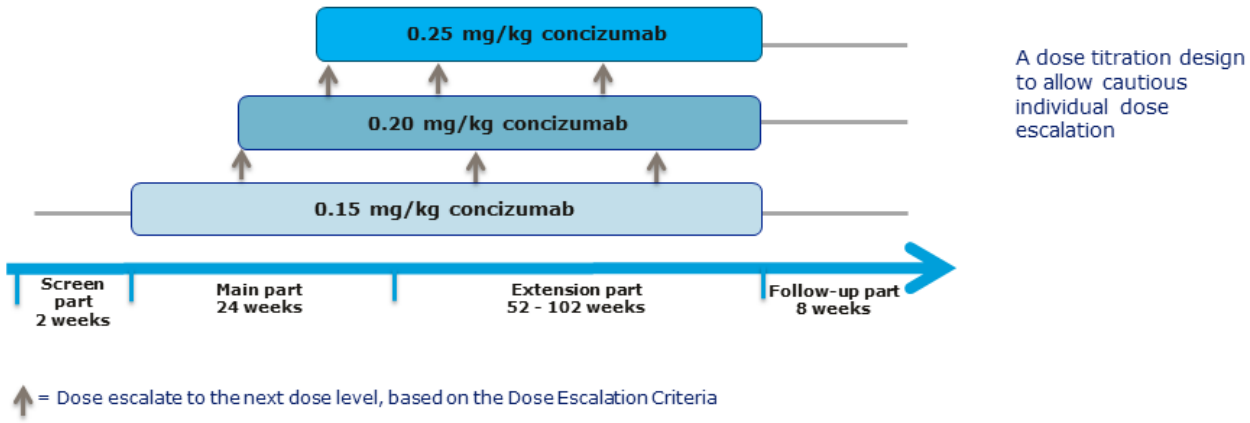
本試験は以下の期間で構成された。

- 2 週間のスクリーニング期間
- 主要パート（24 週間の投与期間）
- 延長パート（52～102 週間の投与期間）
- 8 週間の追跡調査期間

本試験の主要パートは、最終の被験者が少なくとも 24 週間の投与を完了した時点で終了とした。したがって、被験者によって主要パートの期間が異なる。

試験デザインに関する詳細は治験総括報告書〔4255 試験 主要パート（Module 5.3.5.2）Section 9.1、及び 4255 試験 延長パート（Module 5.3.5.2）Section 9.1〕に示す。

図 2.7.3.1-3　　試験デザイン（4255 試験）



2.7.3.1.3.2　　有効性に関する試験の目的

2.7.3.1.3.2.1　　4311 試験

主要目的

- インヒビターを保有する成人及び青年の血友病 A 及び B 患者を対象として、出血エピソードの減少におけるコンシズマブの予防治療の効果を、非予防治療（バイパス製剤を用いた出血時治療）との比較によって示す。

有効性に関する副次的目的

- インヒビターを保有する成人及び青年の血友病 A 及び B 患者を対象として、コンシズマブの予防治療後に報告された患者報告アウトカム（PRO）の結果を、非予防治療と比較する。

探索的目的

- インヒビターを保有する成人及び青年の血友病 A 及び B 患者を対象として、コンシズマブによる予防治療の選好性を、非予防治療又は以前に実施していた予防治療に対して検討する。

2.7.3.1.3.2.1.1 主要目的に対する estimand

集団レベルでの要約は、患者が割り付けられた治療法を遵守した場合の、対象患者集団における、主要解析の cut-off までに治療が行われた自然出血又は外傷性出血エピソードに対する年換算の出血率の、2 つの治療法の間の比である。中間事象へ対応するためのストラテジーは、以下の通りである：1）試験治療の完全な中止。この中間事象については、試験治療の完全な中止後の期間のデータは含めない。2）試験再開後の一時的な試験治療の中止。この中間事象については、「治療方針」ストラテジーを用いる。これは、この期間のデータを含めることを意味する。3）出血の治療に関係しない凝固因子製剤の使用（補助治療）。この中間事象については、この期間中のデータは含めない。4）小手術。この中間事象に対しては、「治療方針」ストラテジーを用いる〔4311 試験（Module 5.3.5.1）Section 8.2〕。

2.7.3.1.3.2.2　　第 2 相試験－臨床的 proof of concept

4310 試験

主要目的

- インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者を対象として、出血エピソードの予防のためにコンシズマブの 1 日 1 回皮下投与を行った場合の有効性を評価する。

副次的目的

- インヒビターを保有する血友病患者を対象として、コンシズマブの長期有効性を評価する。

4255 試験

主要目的

- インヒビターを保有しない重症型血友病 A 患者を対象として、出血エピソードの予防のためにコンシズマブの 1 日 1 回皮下投与を行った場合の有効性を評価する。

副次的目的

- インヒビターを保有しない重症型血友病 A 患者を対象として、コンシズマブの長期有効性を評価する。

2.7.3.1.3.3　　対照薬

4311 試験及び 4310 試験は出血時治療との比較を含む無作為化比較試験であったのに対し、4255 試験は対照群を含まない試験であった。4311 試験においては、コンシズマブによる予防治療（治療群 2）を通常のバイパス製剤による出血時治療（治療群 1）と比較した。4310 試験では、コンシズマブによる予防治療をエプタコグ アルファ（rFVIIa）による出血時治療と比較した。

2.7.3.1.3.4　　盲検化及び無作為化

4311 試験、4310 試験及び 4255 試験はいずれも非盲検試験であった。

4311 試験及び 4310 試験では、被験者をコンシズマブによる予防治療群又は出血時治療群のいずれかに 2：1 の比率で無作為に割り付けた。4311 試験では治療群 1（非予防治療：出血時治療）及び治療群 2（コンシズマブによる予防治療）の無作為割り付けは、血友病の分類及びスクリーニング前 24 週間の出血頻度により層別された。

4255 試験は 1 群試験のため、無作為割り付けは該当しない。

2.7.3.1.3.5　　試験対象集団

4311 試験、4310 試験及び 4255 試験は国際共同試験であり、以下の国の施設で実施された。

アルジェリア、オーストラリア、オーストリア、ブルガリア、カナダ、クロアチア、チェコ、デンマーク、フランス、ドイツ、インド、イスラエル、イタリア、日本、韓国、マレーシア、メキシコ、ポーランド、ポルトガル、ロシア、セルビア、南アフリカ、スペイン、スウェーデン、タイ、トルコ、ウクライナ、英国及び米国

2.7.3.1.3.5.1　　主な選択基準

4311 試験、4310 試験及び 4255 試験の主な選択基準を試験ごとに表 2.7.3.1-3 に示す。すべての選択基準は各試験の治験総括報告書に示す〔4311 試験（Module 5.3.5.1）Section 9.3.1、4310 試験 主要パート（Module 5.3.5.1）Section 9.3.1、4255 試験 主要パート（Module 5.3.5.2）Section 9.3.1〕

表 2.7.3.1-3　　主な選択基準（4311 試験、4310 試験及び 4255 試験）

Key inclusion criteria – Trial 4311
• Informed consent obtained before any trial-related activities. Trial-related activities are any procedures that are carried out as part of the trial, including activities to determine suitability for the trial. • Male aged ≥12 years at the time of signing informed consent. • Congenital haemophilia A or B of any severity with documented history of inhibitor (≥0.6 BU). • Patient has been prescribed, or in need of, treatment with bypassing agents in the last 24 weeks prior to screening (for patients not previously enrolled in NN7415-4310 (explorer4)).
Key inclusion criteria – Trial 4310
• Informed consent was obtained before any trial related activities. Trial related activities are any procedures that are carried out as part of the trial, including activities to determine the suitability for the trial • Male haemophilia A or B patients with inhibitors aged ≥18 years at the time of signing informed consent. • Patients currently treated on demand with a minimum of six bleeding episodes during the 24 weeks (or twelve bleeds during 52 weeks) prior to screening. • Documented history of high-titre inhibitors towards FVIII or FIX.
Key inclusion criteria – Trial 4255
• Male patients aged 18 years or older at the time of signing informed consent, diagnosed with severe haemophilia A (FVIII activity below 1%), based on medical records or results at screening • For patients being treated on demand with FVIII replacement therapy, minimum six documented and treated bleeding episodes during the 24 weeks (or twelve bleeds during 52 weeks) prior to screening.

Abbreviations: BU: bethesda units, FIX: coagulation factor IX, FVIII: coagulation factor VIII

2.7.3.1.3.5.2　　主な除外基準

4311 試験、4310 試験及び 4255 試験の主な除外基準を表 2.7.3.1-4 に示す。以下のいずれかの除外基準に抵触する被験者は除外されることとした。すべての除外基準は各試験の治験総括報告書に示す〔4311 試験（Module 5.3.5.1）Section 9.3.2、4310 試験 主要パート（Module 5.3.5.1）Section 9.3.2、4255 試験 主要パート（Module 5.3.5.2）Section 9.3.2〕

表 2.7.3.1-4　　主な除外基準（4311 試験、4310 試験及び 4255 試験）

Key exclusion criteria – Trial 4311
• Known or suspected hypersensitivity to any constituent of the trial product or related products. • Known inherited or acquired coagulation disorder other than congenital haemophilia. • Ongoing or planned Immune Tolerance Induction treatment. • History of thromboembolic diseasea. Current clinical signs of, or treatment for thromboembolic disease. Patients who in the judgement of the investigator are considered at high risk of thromboembolic eventsb.
Key exclusion criteria – Trial 4310
• Known inherited or acquired bleeding disorder other than haemophilia. • Major surgery conducted within one month prior to the initiation of trial activities or planned during the trial. • Previous history or current signs of thromboembolic disease. • Significant infection or known systemic inflammatory condition which require systemic treatment at screening.

Key exclusion criteria – Trial 4311
• Hepatic dysfunction defined as elevated liver transaminases (ALT>3 times the upper limit of normal) and/or Renal impairment (eGFR≤60 ml/min/1.73 m2) at screening • Platelet count ≤100x109/L and/or fibrinogen level < the lower limit of normal at screening • Ongoing or planned immune tolerance induction therapy or prophylaxis with FVIII or FIX • Antithrombin levels below the normal reference range at screening
Key exclusion criteria – Trial 4255
• Known inherited or acquired bleeding disorder other than haemophilia A. • Major surgery conducted within one month prior to the initiation of trial activities or planned during the trial. • Previous history or current signs of thromboembolic disease. • Significant infection or known systemic inflammatory condition which require systemic treatment at screening • Hepatic dysfunction (ALT>3 times the upper limit of normal) and/or Renal impairment (eGFR≤60 ml/min/1.73m2) at screening • Platelet count ≤100x109/L and/or Fibrinogen level < the lower limit of normal at screening • Previous history or presence of FVIII inhibitors (neutralising antibodies) at screening

Notes: [a]Includes arterial and venous thrombosis including myocardial infarction, pulmonary embolism, cerebral infarction/thrombosis, deep vein thrombosis, other clinically significant thromboembolic events and peripheral artery occlusion.
[b]Thromboembolic risk factors could include, but are not limited to, hypercholesterolemia, diabetes mellitus, hypertension, obesity, smoking, family history of thromboembolic events, arteriosclerosis, other conditions associated with increased risk of thromboembolic events.
Abbreviations: ALT: alanine aminotransferase, FIX: coagulation factor IX, FVIII: coagulation factor VIII, GFR: glomerular filtration rate.

2.7.3.1.3.5.3 治験薬の中止基準

4311 試験、4310 試験及び 4255 試験において、以下のいずれかの治験薬の中止基準に該当する場合、治験責任医師の判断で被験者は早期に治験薬を中止することができることとした。4311 試験、4310 試験及び 4255 試験の治験薬の中止基準を表 2.7.3.1-5 に示す。

表 2.7.3.1-5　治験薬の中止基準（4311 試験、4310 試験及び 4255 試験）

Permanent treatment discontinuation criteria – Trial 4311
• Included in the trial in violation of the inclusion and/or exclusion criteria • Simultaneous participation in another clinical trial of an approved or non-approved investigational medicinal product. • Incapacity or unwillingness to follow the trial procedures • Event of disseminated intravascular coagulation (DIC) • Event of severe or serious hypersensitivity reaction related to concizumab • Significant thromboembolic eventa • Event of Thrombotic Microangiopathy (TMA)
Permanent treatment discontinuation criteria – Trial 4310
• Included in the trial in violation of the inclusion and/or exclusion criteria • Simultaneous participation in another clinical trial of an approved or non-approved investigational medicinal product. • Incapacity or unwillingness to follow the trial procedures • Event of disseminated intravascular coagulation (DIC) • Anaphylactic reaction • Thromboembolic event • Loss of efficacy due to neutralizing antibodies
Permanent treatment discontinuation criteria – Trial 4255
• Included in the trial in violation of the inclusion and/or exclusion criteria • Simultaneous participation in another clinical trial of an approved or non-approved investigational medicinal product. • Incapacity or unwillingness to follow the trial procedures • Event of disseminated intravascular coagulation (DIC) • Anaphylactic reaction • Thromboembolic event • Loss of efficacy due to neutralizing antibodies • Development of inhibitors to Factor VIII (≥ 0.6 BU)

Notes: [a]The definition of a significant thromboembolic event is provided in trial 4311 (M5.3.5.1), Appendix 16.1.1, (Protocol Appendix 5). For venous thromboembolic events where treatment of concizumab has been discontinued, re-initiation of concizumab can be considered by the investigator in the extension part of the trial, after the patient has fully recovered. The investigator must contact and agree with Novo Nordisk before reinitiating concizumab treatment.
Abbreviations: BU: bethesda units, DIC: disseminated intravascular coagulation, Factor VIII: coagulation factor VIII, TMA: thrombotic microangiopathy.

2.7.3.1.3.6　試験期間

4311 試験の主要パートは、治療群 1 の被験者においては 24 週間以上の出血時治療、治療群 2、3 及び 4 の被験者においては 32 週間以上のコンシズマブの治療で構成された。本試験の主要パート終了後、コンシズマブの治療を 128～136 週間行う延長パートが設定された。

4310 試験の主要パートは、対照群に無作為割り付けされた被験者においては 24 週間のエプタコグアルファ（rFVIIa）による出血時治療、コンシズマブの予防治療群に無作為割り付けされた被験者においては 24 週間以上のコンシズマブによる治療で構成された。本試験の主要パートはコンシズマブ群の最終の被験者が少なくとも 24 週間の投与を完了した時点で終了とした。このため、コンシズマブ群では被験者ごとに主要パートの期間は異なる。本試験の主要パート終了後、コンシズマブの治療を 52～94 週間行う延長パートが設定された。延長パートからはコンシズマブの予防治療の有効性及び安全性に関する追加データが得られた。

4255 試験の主要パートは、24 週間以上のコンシズマブによる治療で構成された。本試験の主要パートは最終の被験者が少なくとも 24 週間の投与を完了した時点で終了とした。このため、被験者ごとに主要パートの期間は異なる。本試験の主要パート終了後、コンシズマブの治療を 52～102 週間行う延長パートが設定された。延長パートからはコンシズマブの予防治療の有効性及び安全性に関する追加データが得られた。

2.7.3.1.3.7　　コンシズマブの投与方法

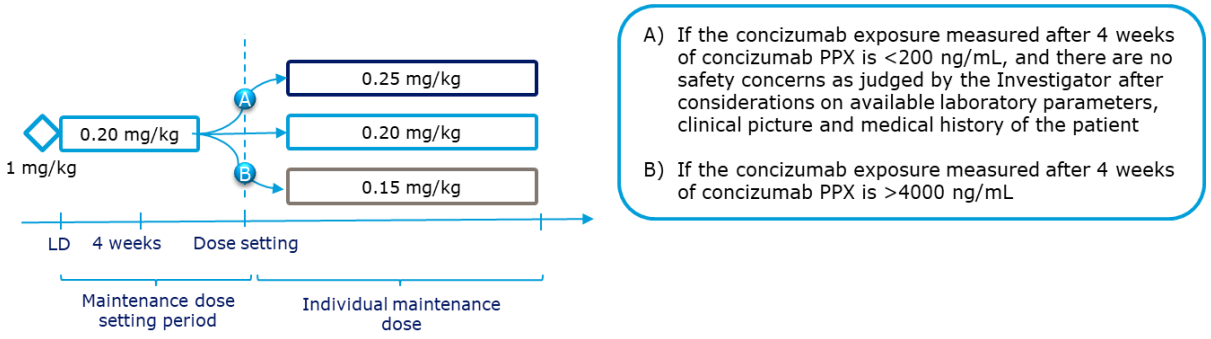
4311 試験、4310 試験及び 4255 試験において、コンシズマブの投与量は被験者の体重に基づき設定され、1 日 1 回皮下投与された。

4311 試験の再開後に適用されたコンシズマブの新しい投与方法を図 2.7.3.1-4 に示す。本投与方法では、初回投与時に負荷投与としてコンシズマブ 1.0 mg/kg を皮下投与し、2 日目以降に初期の 1 日 1 回用量としてコンシズマブ 0.20 mg/kg を皮下投与した。コンシズマブ 0.20 mg/kg で投与する最初の 5～8 週以内にコンシズマブ 0.25 mg/kg への増量又は 0.15 mg/kg への減量を可能とした。用量調節は、来院 4a.1 又は来院 9a.3 で実施され、前回の来院 4a 又は来院 9a.2 で測定したコンシズマブ曝露量に基づいて決定することとされた。

- コンシズマブ曝露量が 200 ng/mL 未満の被験者は 1 日維持用量を 0.25 mg/kg に設定することとした。
- コンシズマブ曝露量が 200～4000 ng/mL の被験者は 0.20 mg/kg を維持することとした。
- コンシズマブ曝露量が 4000 ng/mL 超の被験者は 1 日維持用量を 0.15 mg/kg に設定することとした。

4311 試験で選択した投与方法の根拠に関する詳細は 2.7.3.4 項に示す。

図 2.7.3.1-4　　4311 試験再開時のコンシズマブの投与方法



Notes: Concizumab exposure level is measured at Visit 4a/9a.2; Individual maintenance dose setting takes place at Visit 4a.1/9a.3.
Abbreviations: LD: loading dose, PPX: prophylaxis

4310 試験及び 4255 試験においては、投与量は 0.15 mg/kg（0.20 mg/kg 及び 0.25 mg/kg まで用量漸増の可能性あり）であった。4310 試験では、来院 3 に非出血状態でエプタコグ アルファ（rFVIIa）を投与する際にコンシズマブ濃度が確実に定常状態に達するように、来院 2 の初回投与時に負荷投与としてコンシズマブ 0.5 mg/kg を投与した。過去 12 週間のコンシズマブによる治療中に 3 回以上の自然出血エピソードがあった場合には、0.20 mg/kg に増量できることとした。同じ基準に基づき、さらに 0.25 mg に増量できることとした。

2.7.3.1.3.8　統計手法

ノボ ノルディスク社が統計解析の責任を有した。統計解析は ICH E9[3]に従って実施した。

統計解析の詳細な記述は Module 5 の各試験の治験総括報告書に示す。

2.7.3.1.3.8.1　4311 試験

2.7.3.1.3.8.1.1 有効性のエンドポイント

表 2.7.3.1-6　4311 試験の有効性のエンドポイント

Endpoint	Title	Time frame
Primary endpoint	• The number of treated spontaneous and traumatic bleeding episodes	**On demand (arm 1)** From randomisation (week 0) up until start of concizumab treatment (at least 24 weeks) **Concizumab (arm 2)** From start of the new concizumab dosing regimen (week 0) up until the primary analysis cut-off (at least 32 weeks)
Key secondary endpoints	• Change in SF-36 v2 bodily pain • Change in SF-36 v2 physical functioning	From start of treatment (week 0) until week 24
Supportive secondary endpoints related to efficacy	• Number of treated spontaneous bleeding episodes • Number of treated spontaneous and traumatic joint bleeds • Number of treated spontaneous and traumatic target joint bleeds	**On demand (arm 1)** From randomisation (week 0) up until start of concizumab treatment (at least 24 weeks) **Concizumab (arm 2)** From start of the new concizumab dosing regimen (week 0) up until the primary analysis cut-off (at least 32 weeks)

Abbreviations: SF-36 v2: 36-item short form health survey

2.7.3.1.3.8.1.2 被験者数の設定

4311 試験では、被験者数は、主要目的に対する estimand に基づき算出された。この算出において、治療期間を 24 週間（治療群 1）及び 32 週間（治療群 2）と設定した。留意すべき点として、治療の一時中断前に曝露された被験者で予測される観察期間及び有効性の差は、被験者数の算出では考慮されていない。本試験では、非予防治療（出血時治療）に対するコンシズマブによる予防治療の優越性を有意水準 5%で検証するための検出力を有している。被験者数を 42 例、割り付け比 2：1〔コンシズマブによる予防治療（n＝28）、非予防治療（出血時治療）（n＝14）〕、年間の過分散を 13、出血時治療での年換算の出血率を 18 回／年、新しいコンシズマブの投与法での年換算の出血率を 3～5 回／年と仮定した場合、この estimand に関して、非予防治療（出血時治療）に対するコンシズマブの予防治療の優越性を結論付ける検出力は 88%以上であった。潜在的な脱落被験者を考慮し、特に本試験の他のエンドポイントとの関連で、高い確率で治療群 1 及び治療群 2 で少なくとも 42 例が試験を完了するようにするため、51 例を無作為割り付けした。

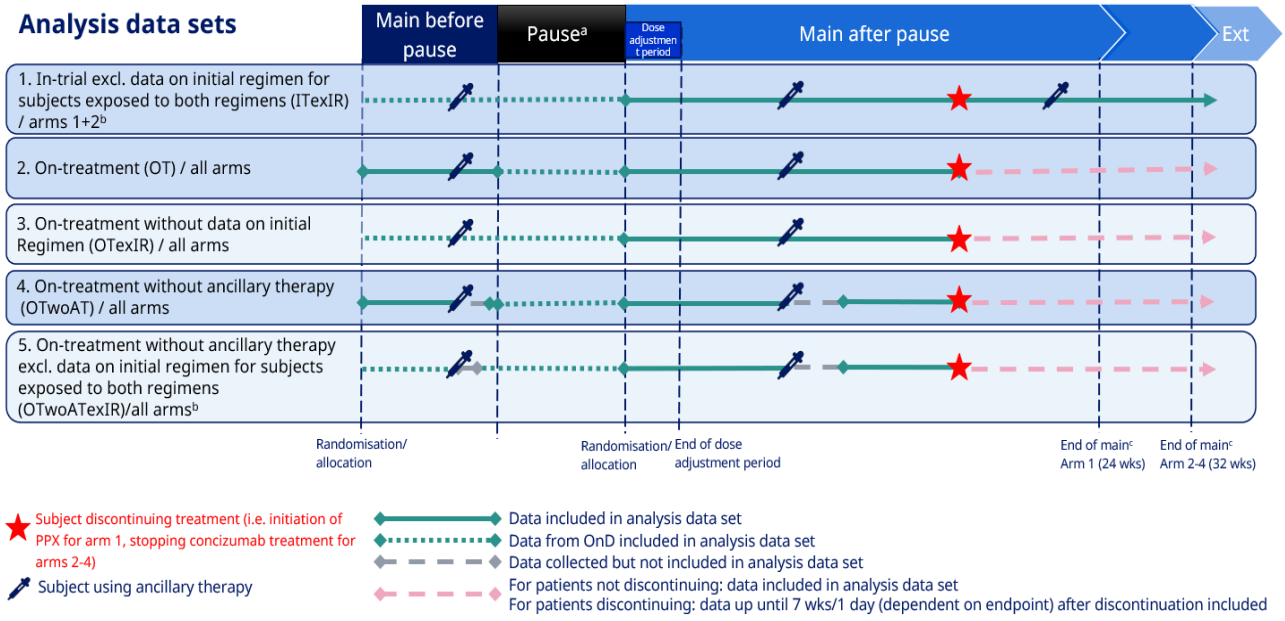
2.7.3.1.3.8.1.3 解析対象集団の定義

4311 試験の主要パートにおいて、有効性の評価のために以下の解析対象集団を定義した。

最大の解析対象集団（FAS）：コンシズマブによる予防治療又は出血時治療に無作為割り付けされた、又は治療群 3 又は 4 に割り当てられたすべての被験者。治療群 1 及び 2 の被験者は「無作為割り付けされたとおりの（as randomised）」評価に寄与した。

コンシズマブの治療を中断することによって生じる様々な側面及び問題に対処し、estimand において定義した中間事象の下で統計解析を適切に実施するために、複数の観察期間を設定した（図 2.7.3.1-5）。「両方のコンシズマブの投与方法により投与された被験者については最初のコンシズマブの投与方法で投与された期間のデータを除く」という用語（解析データセット 1 及び 5）は、治療中断後にコンシズマブの投与法が変更されたという事実を表している。コンシズマブの新しい投与方法により投与を受けていない被験者については、最初の投与方法に関する期間を解析データセット 1 及び 5 に含めた。残りの被験者については、コンシズマブの新しい投与方法により投与を受けた期間のみを解析データセット 1 及び 5 に含めた。「補助治療」という用語は、出血の治療に関係しない凝固因子製剤の使用を意味する。

図 2.7.3.1-5　　解析データセットの定義



Notes: [a]For data sets 2 and 4: concizumab data up until 7 weeks after start of pause was included. [b]In case a patient from arm 2 did not re-start concizumab treatment after the pause, the data from before the pause was to be included. [c]End of period was defined as the first of 1) death, 2) withdrawal date, 3) last contact for LTFU patients, 4) start of concizumab (only arm 1, on demand), 5) primary analysis cut-off.

各解析データセットに関する詳細は 4311 試験（Module 5.3.5.1）Section 9.7.1.1 及び Appendix 16.1.9（統計解析計画書）Section 4 に示す。

出血エピソードに関連する評価項目及び観察項目は、FAS 及び OTwoATexIR 解析データセットを用いて解析及び／又は提示する。これは、被験者が出血時治療又はコンシズマブの新しい投与方法（被験者が新しい投与方法で投与を受けていない場合は、最初の投与方法）のいずれかで投与を受けてい

る観察期間を反映している。補助治療（出血の治療に関係しない凝固因子製剤の使用と定義される。ただし、手術及び医学的手順のために使用される場合を除く）を受けている期間は含まれない。治療の中止後に収集されたデータは含まれない。この他の中間事象は、estimand の項（2.7.3.1.3.2.1.1 項）に記載されているとおりに考慮される。治療群 2～4 の被験者で、最初の投与方法と新しい投与方法の両方の投与を受けた被験者については、最初の投与方法で投与を受けていた期間のデータは含まれていない。

OTwoATexIR 解析データセットは、新しい投与方法で収集されたデータが、意図している投与方法の評価に最も適切であると考えられるため選択した。無作為割り付けを無効にしないために、試験を再開しなかった被験者については、被験者が最初の投与方法で投与を受けていた期間に収集されたデータを含める。得られたデータをすべて用いて統計解析を強化するために、主要解析の cut-off までの出血時治療の治療群 1 のデータはすべて含めた。補助治療を受けている期間に収集されたデータは、関心のある科学的疑問及び対応する estimand に沿うよう除外される。これは、他の止血薬による治療を受けている間、推定される治療効果を隠さないためであった。統計解析に含まれるデータに関する選択については、感度分析を用いてさらに検討する（2.7.3.1.3.8.1.5 項及び 2.7.3.3.2.1.1 項）。

患者報告アウトカムに関するエンドポイント及び観察項目は、FAS 及び OTexIR 解析データセットを用いて解析及び／又は提示する。これは、患者が出血時治療又はコンシズマブの新しい投与方法のいずれかで投与を受けた観察期間を反映している。

OTexIR 解析データセットは、患者報告アウトカムデータを評価するにあたり新しい投与方法で投与を受けている期間に収集されたデータが最も適切であると考えられ、また最初の投与方法で 24 週時点の患者報告アウトカムの評価が行われている被験者がいなかったことから選択した。SF-36 v2 質問票の振り返り期間は 4 週間であるため、補助治療の使用期間は除外されていない。最初のコンシズマブ投与方法で投与を受けていた観察時間、及び治療中止後に収集されたデータは含まれない。

2.7.3.1.3.8.1.4 ベースラインの定義

ベースライン値は、新しい投与方法によるコンシズマブの初回投与時以前に記録された直近の測定値（治療群 2～4 及び治療群 1 のコンシズマブ投与期間）又は出血時治療への無作為割り付け前に記録された測定値（治療群 1）と定義した。この測定値が治療群 2～4 で欠測であった場合、又は治療群 2～4 の被験者がコンシズマブの投与を再開しないことを選択した場合は、最初の投与方法前に得られたベースライン値（得られている場合）を用いた。

2.7.3.1.3.8.1.5 主な解析方法－プライマリーエンドポイント

このエンドポイントに関する estimand は、負の二項回帰モデルを用いて、最大の解析対象集団（FAS）及び OTwoATexIR 解析データセットに基づいて、治療された出血回数を無作為割り付けされた群間（治療群 1 及び治療群 2）で比較することにより検討した。負の二項回帰モデルでは、被験者の出血回数は、無作為割り付けされた治療法、血友病の分類（インヒビターを保有する血友病 A 又は B）、出血頻度（スクリーニング前 24 週間の出血回数が 9 回未満、又は 9 回以上）の関数として解析され、観察期間の長さの対数値をオフセット項としてモデルに含めた。

統計モデルを用いて、治療法〔コンシズマブによる予防治療及び出血時治療（非予防治療）〕間の年換算の出血率の比の推定値及びその 95%信頼区間、ならびに優越性検定の p 値を示した。また、治療群 1 及び治療群 2 それぞれの年換算の出血率の推定値及びその 95%信頼区間を算出した。インヒビターを保有する血友病 A 及び B に対して別々の推定値も提示することとした。

コンシズマブによる治療の一時中断、試験デザインの変更及びこれらが主要解析に与える影響について感度分析により検討を行った。修正された試験デザインでは、再同意が得られなかった被験者は、最初の投与方法における結果により主要解析に寄与した。主要解析が基づく仮定は、これらの被験者において観察された効果はこれらの被験者が新しい投与方法で治療を受けた場合と同様である、ということであった。この仮定を、新しい投与方法で治療を受けなかった被験者について、治療された出血の発現回数を最初の投与方法で観察された期間に治療された出血に基づき補完する多重補完法を用いて検討した（感度分析 1）。主要解析の優越性の結論が変わるためには、試験を再開しなかった被験者において出血パターンがどれだけ悪い必要があるかを検討する tipping point analysis（感度分析 4）でも同じ補完法を用いた。また、治療群 2 のすべてのデータを用いて主要解析を再び行った。この感度分析（感度分析 2）において、使用するデータの量を最大化するために、最初及び新しい投与方法の両方を含めた。最後に、治療の一時中断の前の最初の無作為割り付けと試験再開後の無作為割り付けの間の違いについて、治療と無作為割り付けの間の交互作用項を含めた主要解析と同じ統計モデルを用いて検討した（感度分析 3）。

2.7.3.1.3.8.1.6 解析方法－重要なセカンダリーエンドポイント

SF-36v2 に基づく 2 つの重要なセカンダリーエンドポイントについては、最大の解析対象集団（FAS）及び OTexIR 解析データセットを用いて解析した。

規定の来院で得られる予定の SF-36v2 の評価がない被験者については、被験者が無作為割り付けされた治療群から得られている情報に基づいて補完する多重補完法が計画されていた〔4311 試験（Module 5.3.5.1）Appendix 16.1.9（統計解析計画書）Section 4〕。しかし、ベースライン及びベースライン後両方のデータに寄与する治療群 1 及び 2 の被験者数が少なく（2.7.3.3.2.1.4 項）、補完される SF-36v2 のスコアは事前に規定した範囲内に収まらなければならないという制約[4]があることから、SF-36 に基づく重要なセカンダリーエンドポイントに対し事前に計画していた多重補完法を用いる統計解析は計画通りに実施できなかった〔4311 試験（Module 5.3.5.1）Section 9.7.2〕。Jump to reference を含む他のパターン混合モデルも試したが、事前に計画していた多重補完法と同じ理由により失敗した。当該多重補完モデルから発生したエラーに関する詳細は 2.7.3.3.2.1.4 項に示す。開鍵後に、多重補完法の代わりに、最初の補完モデルと同様の仮定に基づく繰り返し測定に対する混合モデル（MMRM）を用いることを決定した。本モデルを用いることで、統計解析で推定することを意図した患者報告アウトカムスコアの大部分について、治療間の差の適切な推定値を得ることが可能となった。解析に用いた MMRM は以下の通りである：

0 週から 4、8、16 及び 24 週までの SF-36v2 のスコアの変化量は、治療法、血友病の分類（インヒビターを保有する血友病 A 又は B）及び出血頻度（スクリーニング前 24 週間の出血回数が 9 回未満、又は 9 回以上）を因子とし、ベースラインの SF-36v2 のスコアを共変量とし、すべてを週内（4、8、16 及び 24 週）で入れ子構造にした MMRM を用いて解析した。被験者の繰り返し測定のばらつきの記述

には無構造共分散行列を用いた。MMRM モデルから 24 週における治療間の差を推定し、その 95%信頼区間及び p 値を示した。また、各治療群のベースラインからの変化量の推定値及び 95%信頼区間ならびに各治療群の 24 週におけるスコアの平均の推定値及び 95%信頼区間を提示した。

欠測データによる不確実性の理論上の限界を探索するため、以下の追加の事後感度分析を行った：

- 完全ケース分析：0 週から 4、8、16 及び 24 週までの SF-36v2 のスコアの変化量を完全なデータセット（0、4、8、16 及び 24 週）を有する被験者のみに基づいて同様の MMRM を用いて解析した。
- ベストワーストケース分析：治療群 2（コンシズマブによる予防治療）においては、ある来院時に欠測があった場合その被験者のアウトカムは好ましいものであったと仮定し、その来院時の治療群 2 の最高値で補完した。治療群 1（出血時治療）においては、ある来院時に欠測があった場合その被験者のアウトカムは好ましいものではなかったと仮定し、その来院時の治療群 1 の最低値で補完した。この補完後のデータセットに基づいて同様の MMRM を用いて解析した。
- ワーストベストケース分析：治療群 2（コンシズマブによる予防治療）においては、ある来院時に欠測があった場合その被験者のアウトカムは好ましいものではなかったと仮定し、その来院時の治療群 2 の最低値で補完した。治療群 1（出血時治療）においては、ある来院時に欠測があった場合その被験者のアウトカムは好ましいものであったと仮定し、その来院時の治療群 1 の最高値で補完した。この補完後のデータセットに基づいて同様の MMRM を用いて解析した。

2.7.3.1.3.8.1.7 解析方法－その他のセカンダリーエンドポイント

出血に関連するエンドポイント及び観察項目はプライマリーエンドポイントと同じ方法で評価されたが、治療された自然出血及び外傷性出血エピソードのいずれも起こらなかった被験者は、治療法、血友病の分類（インヒビターを保有する血友病 A 又は B）、出血頻度（スクリーニング前 24 週間の出血回数が 9 回未満、又は 9 回以上）を固定効果とするロジスティック回帰モデルを用いて治療群 1 及び治療群 2 間で解析された。

血友病治療経験評価（Hemo-TEM）を除くすべての 0 週からの変化量で定義される患者報告アウトカム質問票に関する探索的エンドポイントは重要なセカンダリーエンドポイントと同様、すなわち MMRM を用いて解析した。欠測データの不確実性の理論上の限界を探索するため、追加の感度分析を行った。SF-36v2 の「心の健康」スコアに対しては完全ケース分析、ベストワーストケース分析及びワーストベストケース分析を、成人血友病患者用 QOL 質問票（Haem-A-QoL）の総スコアに対してはベストワーストケース分析及びワーストベストケース分析を行った。これらのスコアは被験者のウェルビーイングの全体像を表す。SF-36v2 のベストワーストケース分析及びワーストベストケース分析では、好ましいアウトカムとしては最高値を補完し、好ましくないアウトカムとしては最低値を補完した。Haem-A-QoL については、好ましいアウトカムとしては最低値を補完し、好ましくないアウトカムとしては最高値を補完した。

さらに、0 週から 24 週までの Hemo-TEM のスコアの変化量は、治療法、血友病の分類（インヒビターを保有する血友病 A 又は B）及び出血頻度（スクリーニング前 24 週間の出血回数が 9 回未満、又は 9 回以上）を因子とし、ベースラインの Hemo-TEM のスコアを共変量とした共分散分析（ANCOVA）を用いて事後解析を行った。ANCOVA モデルから、24 週における治療間の差を推定し、その 95%信頼区間及び p 値を示した。また、各治療群のベースラインからの変化量の推定値及び 95%信頼区間なら

びに各治療群の 24 週におけるスコアの平均の推定値及び 95%信頼区間を示した。ベースラインから 24 週までの変化量を 2 値化した評価も行った。ベースラインからの変化量が-8.0 以下の被験者数を、治療法、血友病の分類及びスクリーニング前の出血頻度を因子とし、ベースラインのスコアを共変量としたロジスティック回帰モデルを用いて解析した。レスポンダーの定義の-8.0 の閾値は、治療の負担について Patient Global Impression of Change（PGI-C）を用いた外的基準に基づく方法（anchor-based method）から設定された[5]。

2.7.3.1.3.8.2　　第 2 相試験－臨床的 proof of concept

第 2 相試験の 4310 試験及び 4255 試験の統計手法は、各試験の治験総括報告書に示す〔4310 試験 主要パート（Module 5.3.5.1）及び 4255 試験 主要パート（Module 5.3.5.2）〕。

2.7.3.1.3.9　　4322 試験（非介入試験）及びコンパッショネートユースの試験デザイン及び方法

2.7.3.1.3.9.1　　4322 試験（非介入試験）

非介入試験（4322 試験）はインヒビター保有の有無を問わない 12 歳以上の血友病 A 及び B 患者を組み入れた。本試験ではコンシズマブの投与は行われなかった。

本試験から、第 3 相試験のインヒビター保有の有無を問わない血友病患者における血友病と身体活動に関する詳細なベースライン情報が得られた。本試験の 231 例のうち、64 例が 4311 試験へ移行した（Module 2.5、図 2.5.1-4）。

本非介入試験の主要目的は、日常診療下で治療を受けているインヒビター保有の有無を問わない血友病 A 及び B 患者において、登録から最長 115 週間の出血エピソードの発現回数を検討することであった。試験期間の最長 115 週間は、4307 試験に移行して試験を継続する予定の血液凝固第 VIII／IX 因子製剤による予防治療を受けているインヒビターを保有しない血友病 A 及び B 患者から、24 週以上の観察期間データを確実に取得するために選択された。非介入試験中に得られる被験者の治療開始前の予防治療における年換算の出血率と 4307 試験中に得られるコンシズマブによる予防治療における年換算の出血率に関して比較を行っており、これは 4307 試験の検証的セカンダリーエンドポイントである。

本非介入試験の詳細は試験総括報告書（Module 5.3.5.4）に示す。

2.7.3.1.3.9.2　　コンシズマブのコンパッショネートユース（プログラム ID：4807 及び患者ごとに行われるコンパッショネートユース）

コンシズマブは、出血予防治療に関して高いアンメットメディカルニーズがあるインヒビターを保有する小児及び青年の重症先天性血友病 B 患者に対し、コンパッショネートユースを通じて提供されている。コンシズマブのコンパッショネートユースは、患者ごとに行われるコンパッショネートユースだけでなくコンパッショネートユースプログラム（プログラム ID：4807）を通じて提供されている。

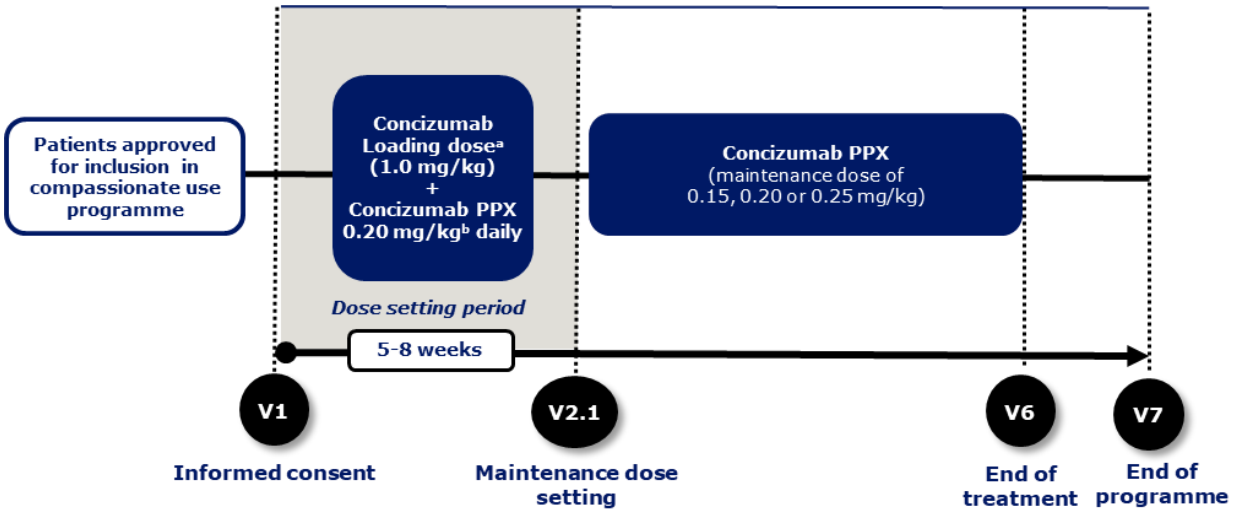
コンパッショネートユースプログラム（プログラム ID：4807）

コンパッショネートユースプログラムは、認可され上市されている医薬品で満足のいく治療が受けられず、かつコンシズマブの開発及び承認を目的とした臨床試験に参加できないあらゆる年齢の先天性血友病を有する患者を組み入れた。

コンパッショネートユースプログラムにおける体系的なデータ収集及び分析により、参加している患者の安全性と臨床的なベネフィットを監視することが可能となった。これ以前に 12 歳未満の小児におけるコンシズマブの使用は検討されていなかった。小児は脆弱な集団であり、コンパッショネートユースプログラムにおいてモニタリングを強化したことは患者の安全性のために重要と考えられた。また、この稀な集団から得られたデータは、血友病患者集団全体、特に 12 歳未満のインヒビターを保有する血友病 B 患者にとって有益と考えられた。

コンパッショネートユースプログラムの試験デザインを図 2.7.3.1-6 に示す。約 10～20 例が本プログラムに登録されると予測された。同意取得後、コンシズマブによる治療を初めて受ける被験者は、初日（来院 1）に負荷投与としてコンシズマブ 1.0 mg/kg を投与し、2 日目以降に初期の 1 日 1 回用量としてコンシズマブ 0.20 mg/kg を皮下投与することとした。被験者は、コンシズマブ 0.20 mg/kg を投与する最初の 5～8 週以内の維持用量設定期間にコンシズマブ 0.25 mg/kg へ増量、0.15 mg/kg へ減量、又は 0.20 mg/kg を継続することが可能であった。適切な場合、維持用量の設定は来院 2 に測定したコンシズマブ曝露量に基づき、来院 2.1 に行うこととした。

図 2.7.3.1-6　　コンパッショネートユースプログラムの試験デザイン



Notes: [a]Loading dose only applicable for concizumab-naïve patients; [b]starting dose might be 0.25 mg/kg for patients already receiving concizumab on an individual patient basis prior to entering the compassionate use programme.
Abbreviations: PPX = prophylaxis: V = visit

コンパッショネートユースプログラムにおける投与方法は第 3 相試験の 4311 試験及び 4307 試験で適応したものと同じである（2.7.3.1.3.7 項）。

コンパッショネートユースプログラムの主要目的

- 承認され上市されている医薬品で満足のいく治療が受けられず、かつコンシズマブの開発及び申請を目的とした臨床試験に参加できない先天性血友病を有する患者に対し、コンシズマブへのアクセスを拡大する。

コンパッショネートユースプログラムの副次的目的

- 関連する安全性及び出血に関するデータを収集することにより、患者の安全性及び臨床的なベネフィットを監視する。

コンパッショネートユースプログラムの詳細はコンパッショネートユース報告書（Module 5.3.5.4）に示す。

患者ごとに行われるコンパッショネートユース

患者ごとに行われるコンパッショネートユースは、規制当局から個別に承認を受ける枠組みの下で行うコンパッショネートユースである。これは米国食品医薬品局（FDA）の「Individual Patient Expanded Access」及び欧州医薬品庁（EMA）の「Named Patient Basis」に該当するものである。

ノボ ノルディスク社は、既承認医薬品では満足のいく治療が受けられず、かつコンシズマブの臨床試験に参加できない小児及び青年のインヒビターを保有する血友病 B 患者に対する、医師主導によるコンシズマブの患者ごとのコンパッショネートユースについて要望を受けていた。ノボ ノルディスク社は慎重に医学的評価及び安全性評価を行った後、コンパッショネートユースによるコンシズマブの使用を許可した。

患者に関する情報は、患者の治療にあたった医師から電子メールで提供される患者に関する叙述でのみ収集された。患者の治療にあたった医師は、有効性、安全性及び生活の質を考慮した上で、各患者がコンシズマブによる治療を受けている期間の（治療開始前と比較した）血友病に関連する全体的な状態に関する短いコメント（最大 10 行）を提供することを求められた。患者の治療にあたった医師は、有効性、安全性及び生活の質を考慮した上で、各患者がコンシズマブによる治療を受けている期間の（治療開始前と比較した）血友病に関連する全体的な状態をカテゴリに基づいて評価することも求められた。

コンシズマブの患者ごとに行われるコンパッショネートユースの詳細はコンパッショネートユース報告書（Module 5.3.5.4）に示す。

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1　序文

本項には、本概要においてコンシズマブの有効性の評価に含まれる各試験及びプログラム（表 2.7.3.1-1 及び表 2.7.3.1-2）からの結果の簡略な要約を示す。試験の結果の詳細は 2.7.3.2 項に示す。

2.7.3.2.2　4311 試験

4311 試験は、介入、国際共同、多施設共同、無作為割り付け、非盲検、検証的臨床試験であり、成人及び青年のインヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者を対象とし、出血エピソードの発現回数の減少におけるコンシズマブの予防効果を、コンシズマブの予防治療（初回投与時に負荷用量であるコンシズマブ 1.0 mg/kg の投与を受け、2 日目以降コンシズマブ 0.20 mg/kg を 1 日 1 回投与し、投与開始から 4 週後のコンシズマブの曝露量に基づき被験者ごとに維持用量を 0.15、0.20 又は 0.25 mg/kg に設定する）と非予防治療（バイパス製剤による出血時治療）との比較によって示すことを目的として計画された。

2 つの第 3 相ピボタル試験において 3 例に 5 件報告された血栓塞栓性事象の調査を行っている間、コンシズマブの投与は中断された。リスク低減策が講じられ、コンシズマブによる治療を再開する前に治験実施計画書が変更された（2.7.3.1.2.1 項）。

最初に、被験者は試験参加前の治療に基づき治療群に無作為割り付け又は割り当てられた。中断後にコンシズマブによる治療を再開した被験者は、最初に無作為割り付け又は割り当てられた治療群と同じ治療群に入った。新たな被験者が無作為割り付け基準を満たした場合、治療群 1 又は治療群 2 に無作為割り付け又は治療群 4 に割り当てられた。

4311 試験の試験デザインは図 2.7.3.1-1 に示す。4311 試験は主要パート（24 又は 32 週間）、延長パート（最長 136 週間）及び追跡調査期間（7 週間）で構成された。

試験デザイン及び試験方法に関する詳細は 2.7.3.1.3 項に示す。

主な有効性の結果

治療群 1 のすべての被験者が来院 9/9a を完了（又は中止）し、治療群 2 のすべての被験者が来院 10a を完了（又は中止）した時点と定義された 4311 試験の主要解析の cut-off までに得られた主な有効性の結果を以下に示す。

出血エピソード

プライマリーエンドポイントである治療された自然出血及び外傷性出血エピソードの発現回数について、出血時治療に対するコンシズマブによる予防治療の優越性が検証され（表 2.7.3.2-1）、事前に計画されたすべての感度分析により、主要解析からの優越性の結論の安定性が裏付けられ、主要解析の結果は治療の一時中断による影響を受けなかったことが示唆された〔4311 試験（Module 5.3.5.1）TFL Table 14.2.24〕。

出血関連の補足的セカンダリーエンドポイント（治療された自然出血、治療された自然発症及び外傷性の関節出血、治療された自然発症及び外傷性の標的関節出血）ならびにすべての治療された及び治療されなかった自然出血及び外傷性出血エピソードに対する年換算の出血率は、インヒビターを保

有する血友病 A 及び B 患者において出血時治療（治療群 1）と比較して、コンシズマブによる予防治療（治療群 2）で統計的に有意に低下した（表 2.7.3.2-1）。

表 2.7.3.2-1　出血エピソードの統計解析－HAwI+HBwI－OTwoATexIR－最大の解析対象集団

	No PPX (arm 1) Estimated mean ABR [95% CI]	Concizumab PPX (arm 2) Estimated mean ABR [95% CI]	ABR ratio [95% CI]
Primary endpoint Treated spontaneous and traumatic bleeding episodes	11.8 [7.03; 19.86]	1.7 [1.01; 2.87]	0.14 [0.07; 0.29] p<0.001
Treated spontaneous bleeding episodes	9.4 [5.20; 16.99]	1.3 [0.71; 2.31]	0.14 [0.06; 0.30]
Treated spontaneous and traumatic joint bleeding episodes	9.1 [5.13; 16.05]	1.4 [0.77; 2.46]	0.15 [0.07; 0.32]
Treated spontaneous and traumatic target joint bleeding episodes	1.1 [0.25; 5.20]	0.1 [0.02; 0.85]	0.12 [0.02; 0.84]
All treated and untreated spontaneous and traumatic bleeding episodes	13.3 [7.89; 22.51]	4.4 [2.84; 6.86]	0.33 [0.17; 0.64]

Abbreviations: ABR: annualised bleeding rate, CI: Confidence interval, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTwoATexIR: On-treatment without ancillary therapy excl. data on initial regimen for subjects exposed to both regimens. PPX = prophylaxis.

24 週間の治療を完了したかどうかに関わらず、治療開始から 24 週間に治療された自然出血及び外傷性出血エピソードが起こらなかったインヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者の割合は、コンシズマブによる予防治療（治療群 2）で 63.6%、出血時治療（治療群 1）で 10.5%であった（表 2.7.3.3-7）。

患者報告アウトカム

- インヒビターを保有する血友病 A 患者及び B 患者において、重要なセカンダリーエンドポイントである SF-36v2「体の痛み」及び「身体機能」について、コンシズマブによる予防治療（治療群 2）及び出血時治療（治療群 1）の間で統計的に有意な差は認められなかった（表 2.7.3.3-9）。
  - コンシズマブによる予防治療（治療群 2）を行ったインヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者の SF-36v2 のすべての健康尺度（下位尺度）及びコンポーネントサマリースコアは、ベースラインから 24 週までに改善が認められた（図 2.7.3.3-3）。
  - 健康尺度である全体的健康観、活力、日常役割機能（精神）及び心の健康、ならびに精神的側面の QOL サマリースコアについて、コンシズマブによる予防治療（治療群 2）と出血時治療（治療群 1）のベースラインから 24 週までの変化量の群間差の推定値は統計的に有意だった（図 2.7.3.3-3）。
- PROMIS Numeric Rating Scale v 1.0 Pain Intensity 1a 及び PROMIS Short Form v2.0 Upper Extremity 7a のベースラインから 24 週までの変化量について、コンシズマブによる予防治療（治療群 2）と出血時治療（治療群 1）で統計的に有意な差は認められなかった〔4311 試験（Module 5.3.5.1）TFL Tables 14.2.70～14.2.73〕。

- インヒビターを保有する血友病 A 又は B 患者における成人血友病患者用 QOL 質問票（Haem-A-QoL）の総スコアは出血時治療（治療群 1）と比較してコンシズマブによる予防治療（治療群 2）でベースラインから 24 週にかけて統計的に有意に改善した（図 2.7.3.3-4）。
- インヒビターを保有する血友病 A 又は B 患者における治療の負担は出血時治療（治療群 1）と比較してコンシズマブによる予防治療（治療群 2）で少ないことが示された。
  - コンシズマブによる予防治療（治療群 2）は血友病治療経験評価（Hemo-TEM）総スコアがベースラインから 24 週までに平均 16.5 ポイント改善し、出血時治療（治療群 1）では平均 1.0 ポイント悪化した〔4311 試験（Module 5.3.5.1）TFL Table 14.2.97〕。
  - 事後解析において、Hemo-TEM 総スコアは、ベースラインから 24 週まで出血時治療（治療群 1）と比較してコンシズマブによる予防治療（治療群 2）で統計的に有意に改善した。
- Haemophilia Patient Preference Questionnaire（H-PPQ）は、コンシズマブによる予防治療を受けている被験者（治療群 2～4）の 83 例から回答が得られ、このうち 77 例（92.8%）が以前の治療よりコンシズマブによる治療を好むと回答し、5 例が特に好みはないと回答し、1 例がコンシズマブによる治療より以前の治療を好むと回答した。16 例は回答しなかった〔4311 試験（Module 5.3.5.1）TFL Table 14.2.103〕。

身体活動

- コンシズマブによる予防治療（治療群 2）では出血時治療（治療群 1）と比較して中高強度身体活動時間が、起きている時間のうち 4.4%（推定値）増加した。起きている時間の平均を 12 時間とすると、4.4%は約 0.5 時間に相当する〔4311 試験（Module 5.3.5.1）TFL Table 14.2.138〕。

治験総括報告書は、4311 試験（Module 5.3.5.1）に示す。

2.7.3.2.3　第 2 相試験－臨床的 proof of concept

2 つの第 2 相試験（4255 試験及び 4310 試験）は、成人のインヒビターを保有しない血友病 A 患者（4255 試験）及びインヒビターを保有する血友病 A 又は B 患者（4310 試験）を対象に、コンシズマブの臨床的 proof of concept（CPoC）を確立するために実施した。

いずれの試験でも、被験者は 0.15 mg/kg のコンシズマブの 1 日 1 回投与（0.20 mg/kg 及び 0.25 mg/kg まで用量漸増の可能性あり）を開始した。12 週間以内に 3 回以上の自然出血エピソードがあった場合は、増量可能とされた。4310 試験では、初回投与時に負荷投与としてコンシズマブ 0.5 mg/kg を投与した。

4255 試験及び 4310 試験の治験デザインをそれぞれ図 2.7.3.1-3 及び図 2.7.3.1-2 に示す。

2 つの第 2 相試験は同様のデザインであり、主な違いは 4310 試験においては対照群（エプタコグ アルファによる出血時治療）を設定したこと及び初回投与時に負荷投与としてコンシズマブ 0.5mg/kg を投与したことであった。同様のデザインにより、2 つの試験のデータの横断的な評価が可能である。

4255 試験は、介入、国際共同、多施設共同、非盲検、非対照試験であり、インヒビターを保有しない血友病 A 患者 36 例がコンシズマブによる治療を受けた。

4310 試験は、介入、国際共同、多施設共同、非盲検、無作為割り付け（コンシズマブによる予防治療群及びエプタコグ アルファによる出血時治療群への割り付け比率は 2：1）、非盲検、群間比較試験

であった。対照群では、被験者は本試験の主要パートで対照治療としてエプタコグ アルファの投与を受けた。主要パート終了後、被験者は試験の延長パートを継続し、その間コンシズマブによる予防治療を受けた。4310 試験では、26 例の被験者が無作為割り付けされた（インヒビターを保有する血友病 A 患者 16 例及びインヒビターを保有する血友病 B 患者 10 例）。17 例がコンシズマブ治療群に、9 例がエプタコグ アルファ群に無作為割り付けされた。

いずれの第 2 相試験についても、試験を完了した個々の被験者の試験期間の合計は 86 週間以上であり、2 週間のスクリーニング期間、その後の 76 週間以上の投与期間（24 週間以上の主要パートと 52 週間以上の延長パートに分かれる）及び 8 週間の追跡調査期間から構成された。

試験デザイン及び方法の詳細は 2.7.3.1.3 項に示す。

主な結果

第 2 相試験において、コンシズマブの曝露量は血友病の分類間及び 2 つの試験間で同程度であった。全体として、コンシズマブの曝露量の増加に伴い遊離 TFPI 濃度は低下し、トロンビン生成量は正常化した。いずれの試験においても、プライマリーエンドポイントは治療開始から 24 週以上の出血エピソードの発現回数であり、主要解析は各被験者が到達した最終の用量レベルでのコンシズマブの効果を評価することを目的として設定され、達成された。

コンシズマブの第 2 相試験（4310 試験及び 4255 試験）の主要パートからの結果は、成人のインヒビターを保有しない血友病 A 患者（4255 試験）及びインヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者（4310 試験）におけるコンシズマブの臨床的 proof of concept を確立し、第 3 相試験の 4311 試験及び 4307 試験の開始を支持した〔4255 試験 主要パート（Module 5.3.5.2）、4255 試験 延長パート（Module 5.3.5.2）、4310 試験 主要パート（Module 5.3.5.1）及び 4310 試験 延長パート（Module 5.3.5.1）〕。

2.7.3.2.4　4322 試験（非介入試験）及びコンパッショネートユース

2.7.3.2.4.1　4322 試験（非介入試験）

計 231 例のインヒビター保有の有無を問わない血友病 A 及び B 患者がスクリーニングを受け、本試験に組み入れられた。このうち 75 例がインヒビターを保有しない血友病 A、72 例がインヒビターを保有しない血友病 B、53 例がインヒビターを保有する血友病 A、31 例がインヒビターを保有する血友病 B であった。本試験における 231 例の総観察期間は 235.1 年であった。

231 例のうち 182 例（78.8%）が観察期間中に 1862 回の治療された出血エピソードを報告した。

本試験の期間中における治療された出血エピソードの年換算の出血率の推定値を治療法別に表 2.7.3.2-2 に示す。

表 2.7.3.2-2　年換算の出血率の推定値（95%信頼区間）

Population	OnD treatment regimen	PPX treatment regimen
HAwI	14.3 (10.6; 19.3)	10.0 (6.6; 15.1)
HBwI	9.8 (5.2; 18.3)	12.7 (7.5; 21.8)
HA	21.4 (13.5; 33.9)	4.2 (3.1; 5.7)
HB	10.7 (6.6; 17.3)	2.3 (1.6; 3.2)

Abbreviations: ABR: annualised bleeding rate, CI: confidence interval, HA: haemophilia A, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HB: haemophilia B, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OnD: on demand, PPX: prophylaxis.

詳細は試験総括報告書〔4322 試験（Module 5.3.5.4）〕に示す。

2.7.3.2.4.2　コンパッショネートユース（プログラム ID：4807 及び患者ごとに行われるコンパッショネートユース）

コンシズマブはコンパッショネートユースにより、コンパッショネートユース報告書の cut-off（2022 年 3 月 10 日）までに計 14 例の小児及び青年のインヒビターを保有する血友病 B 患者に対して提供された。10 例が患者ごとのコンパッショネートユース（保健規制当局からの合意を得て、患者は臨床試験以外で未承認医薬品の投与を受けることが可能となった）でコンシズマブの投与を受けた。10 例の患者のうち 2 例はコンパッショネートユースプログラムへ組み入れられ、当該プログラムではさらに 4 例の患者が組み入れられた。

コンパッショネートユースプログラム

コンパッショネートユースプログラムでコンシズマブの投与を受けた 6 例の患者（すべて男性）の年齢は 1～17 歳であり、本プログラムにおいてコンシズマブの投与を受けた期間は 1～175 日（約 6 ヵ月）であった。コンパッショネートユースプログラムに組み入れられる前から患者ごとのコンパッショネートユースでコンシズマブの投与を受けていた 2 例の患者においては、投与期間は約 2 年間であった。

コンパッショネートユースプログラムでコンシズマブの投与を受けた 6 例で以下が観察された。

- 以下に概略を示す通り、6 例中 5 例の当該プログラムにおいて治療された出血エピソードの発現回数は 0～2 回の範囲であり、コンシズマブによる予防治療を受けた期間における年換算の出血率は 0～8.0 回／年の範囲であった。治療された出血はいずれも関節出血ではなかった。
  - 1 例の患者が、コンパッショネートユースプログラムへ移行する前に、コンシズマブによる治療の一時中断後に患者ごとのコンパッショネートユースでコンシズマブの投与を 238 日間受けていた（この間の年換算の出血率：6.1 回／年）。当該患者において、コンパッショネートユースプログラムの投与期間の 105 日間に 1 回の治療された出血が発現し、これは年換算の出血率 3.5 回／年に相当した。
  - 1 例の患者が、患者ごとのコンパッショネートユースでコンシズマブの投与を 363 日間受けていた（この間の年換算の出血率：0 回／年）。当該患者において、コンパッショネートユースプログラムの投与期間の 175 日間に治療された出血は認められず（0 回）、これは年換算の出血率 0 回／年に相当した。
  - 1 例の患者において、コンパッショネートユースプログラムの投与期間の 92 日間に治療された出血は認められず（0 回）、これは年換算の出血率 0 回／年に相当した。
  - 1 例の患者において、コンパッショネートユースプログラムの投与期間の 91 日間に 2 回の治療された出血が発現し、これは年換算の出血率 8.0 回／年に相当した。
  - 1 例の患者において、コンパッショネートユースプログラムの投与期間の 62 日間に 1 回の治療された出血が発現し、これは年換算の出血率 5.9 回／年に相当した。
- 6 例中 1 例の患者は、コンシズマブの投与を cut-off までに 1 日受けた[redacted]歳の幼児で、1 回の治療された出血（関節出血ではない）が組み入れられた日に報告された。コンシズマブの投与の前又は後のどちらに出血が発現したのか不明であったため、年換算の出血率は算出しなかった。

コンパッショネートユースプログラムにおいてコンシズマブの投与を受けた患者から得られた情報は叙述形式で提示した〔コンパッショネートユース報告書（Module 5.3.5.4）Section 5.2〕。

患者ごとに行われるコンパッショネートユース

患者ごとに行われるコンパッショネートユースでコンシズマブの投与を受けた 10 例（男性 9 例、女性 1 例）の年齢は 1～15 歳であり、cut-off（2022 年 3 月 10 日）までにコンシズマブの投与を受けた期間は 1 ヵ月～3 年 2 ヵ月であった。

要約すると、患者ごとに行われるコンパッショネートユースでのみコンシズマブの投与を受けた 8 例の患者において、（治療開始前と比較して）有効性、安全性及び生活の質を考慮した全体的な血友病の状態に対するコンシズマブの全体的な効果は以下の通りであった：

- 1 ヵ月～3 年 2 ヵ月のコンシズマブの投与を受けた 5 例の患者では、医師から「大幅に改善（much improved）」との評価を受けた。
- 6 ヵ月及び 2 年 3 ヵ月のコンシズマブの投与を受けた 2 例の患者では、「最小限の改善（minimally improved）」との評価を受けた。
- 1 ヵ月のコンシズマブの投与を受けた 1 例の患者では、「変化なし（no change）」の評価を受けた。

患者ごとに行われるコンパッショネートユースでコンシズマブの投与を受けた患者から得られた情報は叙述形式で提示した〔コンパッショネートユース報告書（Module 5.3.5.4）Section 5.1〕。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

4311 試験はインヒビターを保有する集団を対象に新しいコンシズマブの投与方法を検討した 1 つの第 3 相ピボタル試験であるため、本概要に示されている有効性の評価は、4311 試験に焦点をあてている。したがって、2.7.3.3 項では 4311 試験の結果について述べる。

2.7.3.3.1　試験対象集団

2.7.3.3.1.1　4311 試験

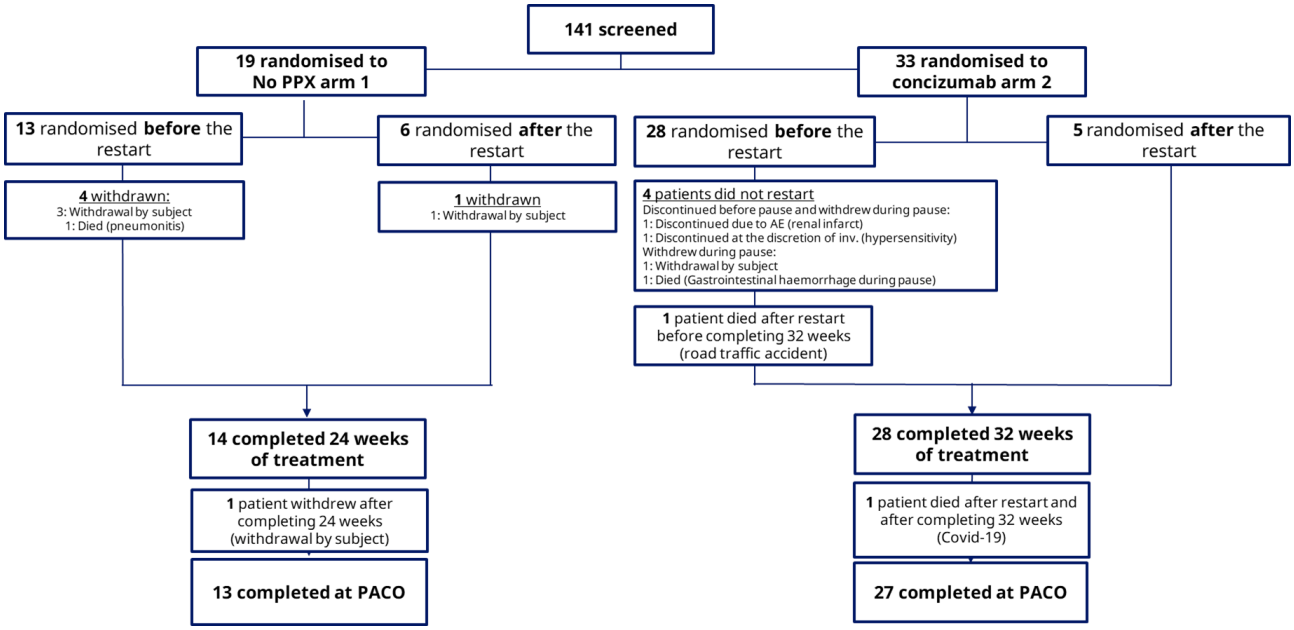
以下の項では 4311 試験における被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン特性を示す。

2.7.3.3.1.1.1　被験者の内訳

すべての解析対象集団は 2.7.3.1.3.8 項に定義した。2.7.3.3.1.1.1 項及び 2.7.3.3.1.1.1.1 項は、コンシズマブの治療の一時中断の前及び後に本試験に組み入れられたすべての被験者で構成される最大の解析対象集団に基づく。試験再開まで及び再開後の被験者の内訳は治験総括報告書に分けて示す〔4311 試験（Module 5.3.5.1）TFL Table 14.2.2 及び Table 14.2.3〕。国別の被験者の内訳は治験総括報告書〔4311 試験（Module 5.3.5.1）TFL Table 14.2.4〕に示す。

4311 試験の被験者の内訳を表 2.7.3.3-1 に示す。男性被験者 141 例がスクリーニングを受け、8 例が不適格となった。その後、133 例（100%）が無作為割り付け又は割り当てられ、本試験の主要パートにおいて 114 例がコンシズマブの投与を受けた。残りの 19 例が出血時治療（非予防治療、治療群 1）に無作為割り付けされ、主要パートにおいてはコンシズマブの投与を受けなかった。しかし、19 例中 13 例が試験を継続し延長パートにてコンシズマブの投与を受けた（これらの被験者は統計解析に寄与しなかった）。無作為割り付けされた群〔出血時治療（治療群 1）及びコンシズマブの予防治療（治療群 2）〕における被験者の内訳を図 2.7.3.3-1 に示す。

図 2.7.3.3-1　　無作為割り付け群の被験者の内訳－4311 試験



Abbreviations: AE: adverse event, PACO: primary analysis cut-off, PXX: prophylaxis

ポーランドでは、治療の一時中断により同意を撤回した非無作為割り付け群の被験者（治療群 3 及び 4）を再スクリーニングの適格例とした。1 例が試験を中止したが、後に再度参加が許可され、新たな被験者番号が付与された。すべての統計解析について、この被験者のデータは 1 例の被験者番号の下に置かれたため、1 回のみカウントされた〔4311 治験（Module 5.3.5.1）Section 10.1.1〕。

計 25 例（18.8%）の被験者が主要解析の cut-off 前に試験を中止した又は治療を中止した（治療群 1～4）。主要解析の cut-off 時点での完了例の状況は治験総括報告書〔4311 試験（Module 5.3.5.1）TFL Table 14.2.5〕に示す。被験者の内訳に関する詳細は治験総括報告書〔4311 試験（Module 5.3.5.1）Section 10.1.1〕に示す。

表 2.7.3.3-1　被験者の内訳－要約－HAwI+HBwI－すべての被験者

	Previous OnD treatment		Concizumab Non-naive	Concizumab Naive	
	No PPX (arm 1) N (%)	Concizumab PPX (arm 2) N (%)	Concizumab PPX (arm 3) N (%)	Concizumab PPX (arm 4) N (%)	Total N (%)
Screened					141
Screening failures					8
Randomised/allocated	19 (100.0)	33 (100.0)	21 (100.0)	60 (100.0)	133 (100.0)
Exposed		33 (100.0)	21 (100.0)	60 (100.0)	114 (100.0)
Completed treatment at 24/32 weeks [a]	14 (73.7)	28 (84.8)	15 (71.4)	53 (88.3)	110 (82.7)
Discontinued treatment		6 (18.2)	6 (28.6)	7 (11.7)	19 (16.7)
Adverse Event		2 (6.1)	2 (9.5)	1 (1.7)	5 (4.4)
Protocol deviation		0	0	0	0
Lack of efficacy		0	0	0	0
Lost to follow-up		0	0	0	0
Technical problems		0	0	0	0
Discretion of Investigator		1 (3.0)	2 (9.5)	0	3 (2.6)
Other		3 (9.1)	2 (9.5)	6 (10.0)	11 (9.6)
Withdrawn from trial	6 (31.6)	6 (18.2)	6 (28.6)	7 (11.7)	25 (18.8)
Withdrawal of consent [b]	5 (26.3)	2 (6.1)	3 (14.3)	7 (11.7)	17 (12.8)
Lost to follow-up	0	0	0	0	0
Investigator decision	0	1 (3.0)	2 (9.5)	0	3 (2.3)
Death	1 (5.3)	3 (9.1)	1 (4.8)	0	5 (3.8)
Full analysis set	19 (100.0)	33 (100.0)	21 (100.0)	60 (100.0)	133 (100.0)
Safety analysis set	19 (100.0)	33 (100.0)	21 (100.0)	60 (100.0)	133 (100.0)

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors.
N: number of subjects,%: Percentage of randomised/allocated subjects, PPX: Prophylaxis, OnD: on demand.
[a]: Randomised/allocated subjects who did not discontinue treatment prior to week 24/32 (depending on arm).
[b]: withdrawal of consent by subject, subject’s parent or subject’s legally acceptable representative (LAR).
Subjects in arm 4 were previously on prophylaxis with by-passing agents or treated on demand.

2.7.3.3.1.1.1.1 日本人被験者の内訳

日本人被験者の内訳は付録 2.7.3.7.1、Table 56 に示す。試験の再開までの被験者の内訳及び再開後の被験者の内訳は付録 2.7.3.7.1、Table 57 及び Table 58 にそれぞれ示す。

計 7 例の日本人男性患者がスクリーニングを受け、7 例（100%）が無作為割り付け又は割り当てられた。6 例がコンシズマブの投与を受け、残りの 1 例が出血時治療（非予防治療、治療群 1）に無作為割り付けされ、治療の中断後、試験を再開しなかったため、コンシズマブの投与を受けなかった。3 例（42.9%）の被験者が試験を中止し、このうち 1 例は出血時治療（治療群 1）、2 例がコンシズマブの投与を受けていた。主要解析の cut-off 時点で、4 例（57.1%）の被験者が試験を継続していた。

2.7.3.3.1.1.2 人口統計学的特性及びベースライン特性

2.7.3.3.1.1.2 項及び 2.7.3.3.1.1.2.1 項は、最初の投与方法（治療中断前）のデータを除いた OTexIR 解析データセットに基づく。

治療群 1 に無作為割り付けされた又は新たなコンシズマブ投与方法による治療を受けたすべての被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.3.3-2 に要約する。年齢別の人口統計学的特性及びベースライン特性は Module 2.7.2、付録 2.7.2.6.1、Table 69 及び Table 75 に、血友病の分類別の人口統計学的特性及びベースライン特性は Module 2.7.2、付録 2.7.2.6.1、Table 68 及び Table 74 に示す。

試験対象集団は、インヒビターの既往の記録を有する先天性血友病 A 又は B（重症度を問わない）を有する男性患者であった。71 例（60.2%）がインヒビターを保有する血友病 A、47 例（39.8%）がインヒビターを保有する血友病 B をであった。治療群間でこの分布は同様であった。計 58 例（49.2%）が血友病の家族歴を有していた〔4311 試験（Module 5.3.5.1）Section 10.2〕。

ベースラインにおける年齢、身長、体重及び BMI の分布は治療群間で同様であった〔4311 試験（Module 5.3.5.1）Section 10.2〕。

前治療が出血時治療であった被験者は 87 例（77.7%）、予防治療であった被験者は 36 例（32.1%）であり、前治療を受けていた期間〔平均値（標準偏差）〕は、出血時治療で 31.3 ヵ月（51.8）、予防治療で 30.0 ヵ月（33.7）であった。年換算の出血率〔平均値（標準偏差）〕は、出血時治療では 26.5 回／年（41.5）、予防治療では 37.2 回／年（76.5）であった〔4311 試験（Module 5.3.5.1）Section 10.2〕。

標的関節との判定及びその回復は、過去 6 ヵ月間及び 12 ヵ月間の出血傾向に依存して変化することから、治療の一時中断から再開する前に再度標的関節の状態を記録した（治療群 2～4）。ベースラインにおいて、60 例（50.8%）が 103 の標的関節を報告した。治療群間で分布は同様であった。標的関節の中で一番多かったのは膝（32.2%）で、次いで肘（20.3%）、足首（12.7%）であった。スクリーニング前 12 ヵ月以内に特定された関節内での出血の発現回数の平均値（標準偏差）は 6.8 回（4.9）であった〔4311 試験（Module 5.3.5.1）Section 10.2〕。

人口統計学的特性及びベースライン特性に関する詳細は治験総括報告書〔4311 試験（Module 5.3.5.1）Section 10.2〕に示す。

表 2.7.3.3-2　人口統計学的特性及びベースライン特性－要約－HAwI+HBwI－OTexIR－最大の解析対象集団

	No PPX	Concizumab PPX			Total
	(arm 1) N (%)	(arm 2) N (%)	(arm 3) N (%)	(arm 4) N (%)	N (%)
Number of subjects	19	29	15	55	118
Age group (years)					
Adolescents (12-17 years)	6 (31.6)	16 (55.2)	0	18 (32.7)	40 (33.9)
Adults (18-64 years)	12 (63.2)	13 (44.8)	15 (100)	37 (67.3)	77 (65.3)
Elderly/very elderly (65-84 years)	1 (5.3)	0	0	0	1 (0.8)
Ethnicity					
Hispanic or Latino	1 (5.3)	3 (10.3)	0	2 (3.6)	6 (5.1)
Not Hispanic or Latino	16 (84.2)	25 (86.2)	15 (100)	52 (94.5)	108 (91.5)
Not Reported	2 (10.5)	1 (3.4)	0	1 (1.8)	4 (3.4)
Race					
American Indian or Alaska Native	1 (5.3)	1 (3.4)	0	1 (1.8)	3 (2.5)
Asian	6 (31.6)	13 (44.8)	4 (26.7)	12 (21.8)	35 (29.7)
Black or African American	1 (5.3)	4 (13.8)	0	3 (5.5)	8 (6.8)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0	0
White	9 (47.4)	9 (31.0)	11 (73.3)	38 (69.1)	67 (56.8)
Not Reported	2 (10.5)	2 (6.9)	0	1 (1.8)	5 (4.2)
Country					
Algeria	0	0	0	9 (16.4)	9 (7.6)
Australia	0	1 (3.4)	0	2 (3.6)	3 (2.5)
Croatia	1 (5.3)	0	1 (6.7)	0	2 (1.7)
Czechia	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.8)
Denmark	0	0	2 (13.3)	0	2 (1.7)
France	2 (10.5)	1 (3.4)	0	1 (1.8)	4 (3.4)
India	2 (10.5)	10 (34.5)	0	3 (5.5)	15 (12.7)
Italy	3 (15.8)	2 (6.9)	0	3 (5.5)	8 (6.8)

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: On-treatment without data on initial regimen.
N: number of subjects,%: percentage of subjects, PPX: Prophylaxis. Baseline is defined as the latest measurement before first dose with new regimen or before randomisation for arm 1.
Note: information on age, ethnicity and race are according to local regulations.

Demographics and baseline characteristics - summary - HAwI+HBwI - OTexIR - full analysis set

	No PPX	Concizumab PPX			Total
	(arm 1) N (%)	(arm 2) N (%)	(arm 3) N (%)	(arm 4) N (%)	N (%)
Japan	1 (5.3)	1 (3.4)	1 (6.7)	3 (5.5)	6 (5.1)
Malaysia	1 (5.3)	1 (3.4)	3 (20.0)	1 (1.8)	6 (5.1)
Mexico	1 (5.3)	1 (3.4)	0	1 (1.8)	3 (2.5)
Poland	1 (5.3)	1 (3.4)	0	5 (9.1)	7 (5.9)
Portugal	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.8)
Russian Federation	1 (5.3)	1 (3.4)	0	2 (3.6)	4 (3.4)
Serbia	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.8)
South Africa	1 (5.3)	4 (13.8)	0	2 (3.6)	7 (5.9)
Korea, Republic of	1 (5.3)	1 (3.4)	0	0	2 (1.7)
Spain	0	1 (3.4)	3 (20.0)	4 (7.3)	8 (6.8)
Sweden	0	0	1 (6.7)	1 (1.8)	2 (1.7)
Thailand	0	0	0	5 (9.1)	5 (4.2)
Turkey	0	0	0	4 (7.3)	4 (3.4)
Ukraine	3 (15.8)	2 (6.9)	3 (20.0)	2 (3.6)	10 (8.5)
United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland	0	0	0	2 (3.6)	2 (1.7)
United States of America	1 (5.3)	2 (6.9)	1 (6.7)	2 (3.6)	6 (5.1)

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: On-treatment without data on initial regimen.
N: number of subjects,%: percentage of subjects, PPX: Prophylaxis. Baseline is defined as the latest measurement before first dose with new regimen or before randomisation for arm 1.
Note: information on age, ethnicity and race are according to local regulations.

2.7.3.3.1.1.2.1 日本人被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性

治療群 4 の 1 例の被験者が治療を中止し、再開しなかったため、OTexIR 解析データセットに含まれた日本人被験者は 6 例であり、本項ではこれらの被験者についてのみ示す。日本人被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性は付録 2.7.3.7.1、Table 1 及び Table 2 に示す。

本試験で無作為割り付け又は割り当てられた日本人被験者の年齢〔平均値（標準偏差）〕は 34.2 歳（11.1）であり、5 例（83.3%）が成人、1 例（16.7%）が青年であった。BMI〔平均値（標準偏差）〕は 22.7 kg/m^2（2.9）であった。日本で本試験に組み入れられた 6 例（100%）すべてがアジア人であった。

2.7.3.3.1.1.3 曝露量

本試験の主要パートにおいてコンシズマブの投与〔最初（治療の中断前）の投与方法及び新しい投与方法〕を受けた被験者は計 114 例であった（表 2.7.3.3-3）。主要解析の cut-off 時点において、127 例がコンシズマブの投与を受けていた（この被験者数は試験を継続し延長パートにてコンシズマブの投与を受けた治療群 1 の被験者も含む）〔4311 試験（Module 5.3.5.1）TFL Table 14.2.6〕。年齢別の曝露量は治験総括報告書〔4311 試験（Module 5.3.5.1）TFL Table 14.2.9〕に示す。

OTwoATexIR 解析データセット（2.7.3.1.3.8.1 項）におけるコンシズマブの曝露量は、治療群 1、2、3 及び 4 でそれぞれ 9.3 人・年、24.2 人・年、17.9 人・年及び 41.3 人・年であった。すべての投与群のコンシズマブ総曝露量は 92.8 人・年であった。曝露期間の平均値（標準偏差）は治療群 1、2、3 及び 4 でそれぞれ 37.5 週間（21.5）、38.3 週間（15.6）、44.4 週間（22.0）及び 35.9 週間（13.7）であった。曝露量に関する詳細は治験総括報告書〔4311 試験（Module 5.3.5.1）TFL Table 14.2.19〕及び以下の表 2.7.3.3-3 に示す。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 4311 試験

出血時治療（非予防治療、治療群 1）のすべての被験者が 24 週の来院を完了（又は中止）し、コンシズマブの予防治療（治療群 2）のすべての被験者が 32 週の来院を完了（又は中止）した時点と定義した主要解析の cut-off までに得られている結果に基づいて、有効性の評価を行った〔4311 試験（Module 5.3.5.1）Section 9.1〕。試験の主要パートが完了した後（図 2.7.3.1-1）、治療群 1 の被験者はコンシズマブによる予防治療を開始した。統計解析には治療群 1 の出血時治療（試験の主要パート）のデータと治療群 2 のコンシズマブによる予防治療のデータ（主要解析の cut-off まで）を含め、治療群 1 のコンシズマブによる予防治療のデータ（延長パートの主要解析の cut-off まで）は記述統計量を用いて別途提示する。

解析データセットに関する記述は 2.7.3.1.3.8.1 項に示した。以下の項の各表のタイトルは、記載された解析データセットを反映している。

2.7.3.3.2.1.1 出血エピソード

出血エピソードに関するエンドポイント及び観察項目は、最大の解析対象集団及び OTwoATexIR 解析データセット（2.7.3.1.3.8.1 項）を用いて解析し、提示した。

4311 試験の結果から、インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者において、コンシズマブによる予防治療は出血時治療と比較して、すべての出血に関するエンドポイント及び観察項目を通じて年換算の出血率を低下させる効果があることが示された。

プライマリーエンドポイント

4311 試験のプライマリーエンドポイントは治療された自然出血及び外傷性出血エピソードの発現回数であり、治療群 1 においては無作為割り付け（0 週）からコンシズマブによる治療開始まで（24 週以上）、治療群 2 においては新たなコンシズマブの投与方法の開始（0 週）から主要解析の cut-off まで（32 週間以上）の期間が対象となる。

コンシズマブによる予防治療を受けた 127 例（治療群 1～4）の被験者全体における、治療された自然出血及び外傷性出血エピソードの年換算の出血率の中央値は 0.0 回／年であった。コンシズマブによる予防治療を受けたインヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者（治療群 2）においては年換算の出血率の中央値は 0.0 回／年、出血時治療（非予防治療）を行ったインヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者（治療群 1）においては年換算の出血率の中央値は 9.8 回／年であった（表 2.7.3.3-3）。

表 2.7.3.3-3　プライマリーエンドポイントー出血エピソードー記述統計量ーHAwI+HBwIーOTwoATexIRー最大の解析対象集団

	No PPX	Concizumab PPX					
	Arm 1	Arm 1	Arm 2	Arm 3	Arm 4	Arms 2−4	Total
N in FAS and ADS	19	13	33	21	60	114	127
Person years of exposure in ADS	11.6	9.3	24.2	17.9	41.3	83.4	92.8
Weeks of exposure in ADS; Mean (SD)	31.9 (18.3)	37.5 (21.5)	38.3 (15.6)	44.4 (22.0)	35.9 (13.7)	38.2 (16.2)	38.1 (16.7)
Treated spontaneous and traumatic bleeding episodes							
Number of bleeding episodes	166	22	59	47	152	258	280
ABR							
Median	9.8	1.9	0.0	0.8	0.0	0.0	0.0
Mean (SD)	18.4 (24.7)	2.1 (1.9)	3.8 (11.7)	2.1 (3.3)	3.2 (7.8)	3.2 (8.5)	3.1 (8.1)
Min; Max	0; 94.7	0; 4.7	0; 66.4	0; 13.2	0; 47.5	0; 66.4	0; 66.4
P25; P75	6.5; 20.2	0; 3.9	0; 3.3	0; 3.3	0; 3.6	0; 3.3	0; 3.6

Abbreviations: ABR: annualised bleeding rate, ADS: analysis data set, FAS: full analysis set, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, OTwoATexIR: On-treatment without ancillary therapy excl. data on initial regimen for subjects exposed to both regimens, PPX: prophylaxis, SD: standard deviation.

出血時治療（非予防治療）に対するコンシズマブ予防治療の優越性はプライマリーエンドポイントにおいて検証された。コンシズマブによる予防治療（治療群 2）と出血時治療（治療群 1）との年換算の出血率の比の推定値は 0.14（95%信頼区間：0.07; 0.29）（p<0.001）であり、これは出血時治療（治療群 1）と比較してコンシズマブによる予防治療（治療群 2）では年換算の出血率が 86%低下したことに相当する。年換算の出血率の平均の推定値は、コンシズマブによる予防治療を受けているインヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者（治療群 2）では 1.7 回／年（95%信頼区間：1.01; 2.87）、出血時治療（非予防治療）を行ったインヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者（治療群 1）では 11.8 回／年（95%信頼区間：7.03; 19.86）であった（表 2.7.3.3-4）。

血友病の分類別のプライマリーエンドポイントの結果は 2.7.3.3.3.2.1 項に示した。

表 2.7.3.3-4　プライマリーエンドポイントー出血エピソードー統計解析ーHAwI+HBwIー OTwoATexIRー最大の解析対象集団

	No PPX (arm 1) Estimated mean ABR [95% CI]	Concizumab PPX (arm 2) Estimated mean ABR [95% CI]	ABR ratio [95% CI]	P-value
N in FAS and ADS	19	33		
Treated spontaneous and traumatic bleeding episodes	11.8 [7.03; 19.86]	1.7 [1.01; 2.87]	0.14 [0.07; 0.29]	<0.001

Abbreviations: ABR: annualised bleeding rate, ADS: analysis data set, CI: confidence interval, FAS: full analysis set, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, OTwoATexIR: On-treatment without ancillary therapy excl. data on initial regimen for subjects exposed to both regimens, PPX: prophylaxis.

プライマリーエンドポイントに対する感度分析及び補足的解析（治療の一時中断に関する分析を含む）

主要解析からの優越性の結論の安定性は 4 つの感度分析と 2 つの補足的解析により支持された。

4 つの感度分析はコンシズマブによる治療の一時中断及びその後の 4311 試験の試験デザインの変更による潜在的なバイアスの影響を検討するために実施された。特に、当初の無作為割り付けに基づいて試験結果の解析を行うことができないという課題に対応する必要があった。

41 例がコンシズマブによる治療の一時中断前に治療群 1 及び 2 に無作為割り付けされた（治療群 1 に 13 例、治療群 2 に 28 例）。治療群 1 では 4 例、治療群 2 では 4 例が治療の一時中断後に治療を再開しなかった。治療群 1 では 3 例が試験を中止し、1 例が肺臓炎により死亡した。治療群 2 では治療の一時中断より前に 2 例が治療を中止し、治療の一時中断中に 1 例が試験を中止、1 例が胃腸出血により死亡した（詳細は図 2.7.3.3-1 に示す）。

4 つの感度分析すべてが主要解析の結果の安定性を支持し、主要解析の結果は治療の中断により影響を受けなかったことを示唆した。

- **感度分析 1**〔4311 試験（Module 5.3.5.1）TFL Table 14.2.24〕では、治療を再開しなかった治療群 2 の 4 例で新しいコンシズマブの投与方法について得られなかったデータを補完した（得られなかったデータの不確実性を考慮し、最初の投与方法での出血に関するデータに基づく多重補完を行った）が、主要解析の結果又は結論に影響を与えないことが示された。年換算の出血率の平均の推定値は、コンシズマブによる予防治療（治療群 2）では 1.6 回／年（95%信頼区間：0.92; 2.88）、出血時治療（治療群 1）では 11.7 回／年（95%信頼区間：6.93; 19.90）であった。年換算の出血率の比の推定値は 0.14（95%信頼区間：0.07; 0.29）（p<0.001）であった。
- **感度分析 2**〔4311 試験（Module 5.3.5.1）TFL Table 14.2.24〕では、投与方法に関わらず主要解析の cut-off までの治療群 2 のすべてのデータを用いて解析を行ったが、主要解析の結果又は結論に影響を与えないことが示された。年換算の出血率の平均の推定値は、コンシズマブによる予防治療（治療群 2）では 1.7 回／年（95%信頼区間：1.03; 2.83）、出血時治療（治療群 1）では 11.8 回／年（95%信頼区間：7.03; 19.66）であった。年換算の出血率の比の推定値は 0.14（95%信頼区間：0.07; 0.29）（p<0.001）であった。コンシズマブによる予防治療（治療群 2）の年換算の出血率の平均の推定値及びその 95%信頼区間は主要解析での値とほぼ同じであったことから、治療群 2 で治療を再

開した 24 例において治療の一時中断の前と後で全体的な出血傾向は同様であったことが示唆された。

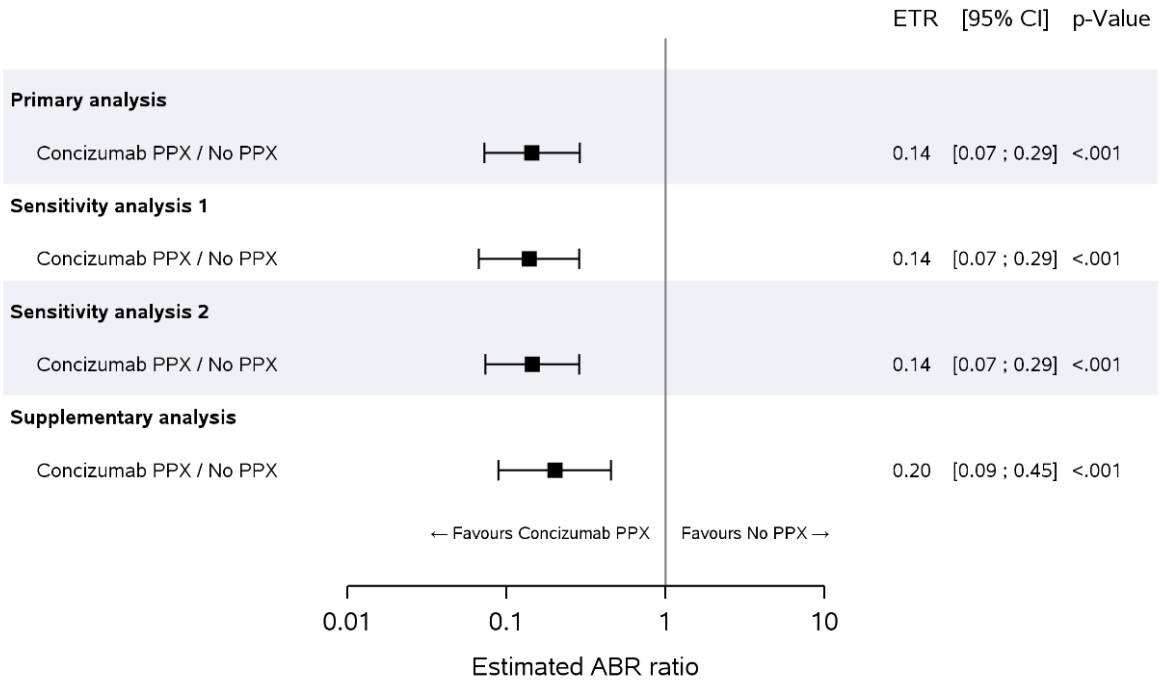
- **感度分析 3**〔4311 試験（Module 5.3.5.1）TFL Table 14.2.24〕では、コンシズマブの治療の一時中断の前及び後で無作為割り付けされた被験者における治療効果が同程度であることが示された。年換算の出血率の平均の推定値は、コンシズマブによる予防治療（治療群 2）では、治療の中断前に無作為割り付けされた被験者では 1.9 回／年（95%信頼区間：1.07; 3.30）、治療の再開後に無作為割り付けされた被験者では 0.8 回／年（95%信頼区間：0.14; 4.26）であった。これらの結果は、コンシズマブの治療の一時中断前に無作為割り付けされた治療群 2 の被験者が、試験の再開前にコンシズマブの投与を受けていたとしても、一時中断後に割り付けられそれ以前にコンシズマブの投与を受けていなかった被験者と同程度の出血傾向であったことを示唆している。出血時治療（治療群 1）では、治療の中断前に無作為割り付けされた被験者では 11.7 回／年（95%信頼区間：6.34; 21.45）、治療の再開後に無作為割り付けされた被験者では 13.0 回／年（95%信頼区間：5.14; 32.62）であった。これらの結果は、コンシズマブの治療の一時中断前に無作為割り付けされた治療群 1 の被験者は早期に試験に参加し、これらの被験者の試験期間は一時中断期間を含むため長くなったが、一時中断後に割り付けられ試験の後期に参加した、一時中断期間がない試験期間が短い被験者と同程度の出血傾向であったことを示唆している。年換算の出血率の比の推定値は、治療の中断前に無作為割り付けされた被験者では 0.16（95%信頼区間：0.08; 0.35）、治療の再開後に無作為割り付けされた被験者では 0.06（95%信頼区間：0.01; 0.42）であった。
- **感度分析 4**（tipping point analysis）〔4311 試験（Module 5.3.5.1）TFL Table 14.2.24〕では、治療を再開しなかった治療群 2 の 4 例の出血エピソードデータのモデリングにおいて、感度分析 1 で補完された出血エピソードデータにペナルティを加えた。主要解析の優越性の結論が変わるために必要な出血エピソードの追加は 25 回であった。このペナルティの程度は現実的でなく、主要解析の優越性の結論の安定性を支持すると考えられる。

プライマリーエンドポイントについて 2 つの補足的解析が行われ、ともに主要解析の優越性の結論の安定性を支持するものであった。

- **補足的解析 1**〔4311 試験（Module 5.3.5.1）TFL Table 14.2.25〕では、治療中止後及び補助治療を使用した期間中のすべての情報を含めた上で、主要解析を繰り返すことにより、「治療方針」ストラテジーに従う estimand が検討された。この解析から、試験治療の完全な中止後（第 1 の中間事象）及び許可されない補助治療の使用中（第 3 の中間事象）の観察データを含めても、主要解析の結論に影響を及ぼさないことが示された。年換算の出血率の平均の推定値は、コンシズマブによる予防治療（治療群 2）では、2.8 回／年（95%信頼区間：1.67; 4.65）、出血時治療（治療群 1）では 13.8 回／年（95%信頼区間：7.16; 26.75）であった。年換算の出血率の比の推定値は 0.20（95%信頼区間：0.09; 0.45）（$p<0.001$）であった。
- **補足的解析 2**〔4311 試験（Module 5.3.5.1）TFL Table 14.2.25〕は、コンシズマブによる予防治療（治療群 2）と出血時治療（治療群 1）の年換算の出血率を比較するノンパラメトリック Van Elteren 検定であった。この解析において 2 治療群間で年換算の出血率に統計的有意差が認められたことから、この差は主要解析に用いたパラメトリック手法のモデルの仮定に依存しないことが示された。

主要解析、感度分析 1 及び 2 ならびに補足的解析 1 の結果を図 2.7.3.3-2 に示した。これらの分析を通じた治療間の比の推定値及びその 95%信頼区間はプライマリーエンドポイントに関する優越性の結論の安定性を支持するものである。

図 2.7.3.3-2　出血エピソードー治療された自然出血及び外傷性出血エピソードーフォレストプロットー主要解析、感度分析及び補足的解析－HAwI+HBwI－最大の解析対象集団



HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors
ETR: estimated treatment ratio, CI: Confidence interval, PPX: Prophylaxis.
Sensitivity analysis 1: Multiple imputations based on the initial dosing regimen.
Sensitivity analysis 2: Analysis irrespective of the dosing regimen.

出血エピソードに関する補足的セカンダリーエンドポイント

出血エピソードに関する補足的セカンダリーエンドポイントの結果は主要解析の結果と一貫しており、インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者における年換算の出血率を低下させるコンシズマブによる予防治療の有効性をさらに支持するものであった。

治療された自然出血及び外傷性出血エピソードの年換算の出血率と一致して、すべての出血エピソードに関する補足的セカンダリーエンドポイント（治療された自然出血、治療された自然発症及び外傷性の関節出血、治療された自然発症及び外傷性の標的関節出血）について、コンシズマブによる予防治療を受けた被験者全体（治療群 1～4）における年換算の出血率の中央値は 0.0 回／年であった（表 2.7.3.3-5）。

表 2.7.3.3-5　補足的セカンダリーエンドポイントー出血エピソードー記述統計量ーHAwI+HBwIーOTwoATexIRー最大の解析対象集団

	No PPX	Concizumab PPX					
	Arm 1	Arm 1	Arm 2	Arm 3	Arm 4	Arms 2−4	Total
N in FAS and ADS	19	13	33	21	60	114	127
Person years of exposure in ADS	11.6	9.3	24.2	17.9	41.3	83.4	92.8
Treated spontaneous bleeding episodes							
Number of bleeding episodes	123	10	40	19	112	171	181
ABR							
Median	8.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Mean (SD)	13.3 (16.3)	1.0 (1.2)	3.2 (11.7)	0.9 (1.5)	2.4 (6.4)	2.3 (7.8)	2.2 (7.4)
Min; Max	0.0; 58.2	0.0; 3.9	0.0; 66.4	0.0; 4.7	0.0; 34.5	0.0; 66.4	0.0; 66.4
P25; P75	3.9; 14.3	0.0; 1.9	0.0; 1.3	0.0; 1.6	0.0; 1.9	0.0; 1.6	0.0; 1.6
Treated spontaneous and traumatic joint bleeding episodes							
Number of bleeding episodes	124	18	47	23	116	186	204
ABR							
Median	6.5	1.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Mean (SD)	14.9 (22.5)	1.5 (1.7)	3.4 (11.6)	1.1 (1.7)	2.4 (6.2)	2.4 (7.7)	2.3 (7.3)
Min; Max	0.0; 81.2	0.0; 4.7	0.0; 66.4	0.0; 5.7	0.0; 33.9	0.0; 66.4	0.0; 66.4
P25; P75	3.2; 13.1	0.0; 2.8	0.0; 2.6	0.0; 1.8	0.0; 2.6	0.0; 2.5	0.0; 2.5
Treated spontaneous and traumatic target joint bleeding episodes							
Number of bleeding episodes	28	1	12	3	60	75	76
ABR							
Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Mean (SD)	3.7 (11.8)	0.1 (0.3)	1.8 (8.7)	0.1 (0.4)	1.2 (3.7)	1.2 (5.4)	1.1 (5.1)
Min; Max	0.0; 51.7	0.0; 0.9	0.0; 49.8	0.0; 1.6	0.0; 21.4	0.0; 49.8	0.0; 49.8
P25; P75	0.0; 2.2	0.0; 0.0	0.0; 0.0	0.0; 0.0	0.0; 0.0	0.0; 0.0	0.0; 0.0

Abbreviations: ABR: annualised bleeding rate, ADS: analysis data set, FAS: full analysis set, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, OTwoATexIR: On-treatment without ancillary therapy excl. data on initial regimen for subjects exposed to both regimens, PPX: prophylaxis, SD: standard deviation.

プライマリーエンドポイントに対する解析からの優越性の結論と一致して、インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者において、すべての補足的セカンダリーエンドポイント（治療された自然出血、治療された自然発症及び外傷性の関節出血、治療された自然発症及び外傷性の標的関節出血）の年換算の出血率の平均の推定値は、出血時治療（非予防治療）（治療群 1）と比較してコンシズマブによる予防治療（治療群 2）で統計的に有意に（有意水準 5%）低かった（表 2.7.3.3-6）。

表 2.7.3.3-6　補足的セカンダリーエンドポイントー出血エピソードー統計解析ーHAwI+HBwIーOTwoATexIRー最大の解析対象集団

	No PPX (arm 1) Estimated mean ABR [95% CI]	Concizumab PPX (arm 2) Estimated mean ABR [95% CI]	ABR ratio [95% CI]
N in FAS and ADS	19	33	
Treated spontaneous bleeding episodes	9.4 [5.20; 16.99]	1.3 [0.71; 2.31]	0.14 [0.06; 0.30]
Treated spontaneous and traumatic joint bleeding episodes	9.1 [5.13; 16.05]	1.4 [0.77; 2.46]	0.15 [0.07; 0.32]
Treated spontaneous and traumatic target joint bleeding episodes	1.1 [0.25; 5.20]	0.1 [0.02; 0.85]	0.12 [0.02; 0.84]

Abbreviations: ABR: annualised bleeding rate, ADS: analysis data set, CI: confidence interval, FAS: full analysis set, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, OTwoATexIR: On-treatment without ancillary therapy excl. data on initial regimen for subjects exposed to both regimens, PPX: prophylaxis.

すべての治療された及び治療されなかった自然出血及び外傷性出血エピソード

すべての治療された及び治療されなかった自然出血及び外傷性出血エピソードの発現回数に関する観察項目においても、結果はプライマリーエンドポイントの結果と一致していた。コンシズマブによる予防治療を受けた 127 例（治療群 1～4）の被験者全体における、すべての治療された及び治療されなかった自然出血及び外傷性出血エピソードに対する年換算の出血率の中央値は 2.2 回／年であった。コンシズマブによる予防治療を受けた被験者（治療群 2）においては年換算の出血率の中央値は 2.6 回／年、出血時治療（非予防治療）を行った被験者（治療群 1）においては年換算の出血率の中央値は 10.9 回／年であった〔4311 試験（Module 5.3.5.1）TFL Table 14.2.19〕。すべての治療された及び治療されなかった自然出血及び外傷性出血エピソードに対する年換算の出血率は、出血時治療（治療群 1）と比較してコンシズマブによる予防治療を受けたインヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者（治療群 2）で統計的に有意に低かった。すべての治療された及び治療されなかった自然出血及び外傷性出血エピソードの年換算の出血率の平均の推定値は、コンシズマブによる予防治療を受けている被験者（治療群 2）では 4.4 回／年（95%信頼区間：2.84; 6.86）、出血時治療（非予防治療）を行った被験者（治療群 1）では 13.3 回／年（95%信頼区間：7.89; 22.51）であり、コンシズマブによる予防治療（治療群 2）と出血時治療（治療群 1）との年換算の出血率の比の推定値は 0.33（95%信頼区間：0.17; 0.64）であった〔4311 試験（Module 5.3.5.1）TFL Table 14.2.21〕。

2.7.3.3.2.1.2　治療開始から 24 週間治療された出血エピソードが起こらなかった被験者

治療開始から 24 週間治療された出血エピソードが起こらなかったインヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者の割合は、出血時治療（非予防治療）と比較してコンシズマブ予防治療で高かった。

出血エピソードが起こらなかった被験者数は、治療開始（0 週：出血時治療群においては無作為割り付け時、コンシズマブ予防治療群では新しい投与方法の開始時と定義）から 24 週時までで評価した。

コンシズマブによる予防治療（治療群 2）を受けた 33 例のうち 21 例（63.6%）で治療開始から 24 週間に治療された自然出血及び外傷性出血エピソードのいずれも起こらなかった。このうち 17 例（51.5%）が 24 週間の治療を完了し、4 例（12.1%）が 24 週より前に治療を中止していた。出血時治療（治療群 1）を受けた 19 例のうち 2 例（10.5%）で治療開始から 24 週間に治療された自然出血及び外傷性出血エピソードのいずれも起こらなかった。このうち 1 例（5.3%）が 24 週間の治療を完了し、1 例（5.3%）が 24 週より前に治療を中止していた（表 2.7.3.3-7）。

すべての出血に関するエンドポイント及び観察項目について、治療開始から 24 週間に出血エピソードが起こらなかった被験者数に関する要約は治験総括報告書〔4311 試験（Module 5.3.5.1）TFL Table 14.2.16〕に示す。

表 2.7.3.3-7　出血エピソードー治療開始から 24 週間治療された自然出血及び外傷性出血エピソードのいずれも起こらなかった被験者ー要約ーHAwI+HBwIー OTwoATexIRー最大の解析対象集団

	No PPX	Concizumab PPX			
	Arm 1 N (%)	Arm 2 N (%)	Arm 3 N (%)	Arm 4 N (%)	Arms 2-4 N (%)
N in FAS	19	33	21	60	114
N in FAS and ADS	19(100)	33(100)	21(100)	60(100)	114(100)
Zero Treated spontaneous and traumatic bleeds					
Yes	2(10.5)	21(63.6)	12(57.1)	35(58.3)	68(59.6)
Yes, and completed 24 weeks	1(5.3)	17(51.5)	7(33.3)	30(50.0)	54(47.4)
Yes, but discontinued before week 24	1(5.3)	4(12.1)	5(23.8)	5(8.3)	14(12.3)
No	17(89.5)	12(36.4)	9(42.9)	25(41.7)	46(40.4)

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTwoATexIR: On-treatment without ancillary therapy excl. data on initial regimen for subjects exposed to both regimens.
N: number of subjects,%: percentage of subjects, FAS: Full analysis set, ADS: Analysis data set, PPX: Prophylaxis.

治療開始から 24 週間に治療された自然出血及び外傷性出血エピソードのいずれも起こらないことに関するオッズは、出血時治療（治療群 1）と比較してコンシズマブによる予防治療（治療群 2）で高かった。オッズの推定値は、コンシズマブによる予防治療（治療群 2）で 1.3（95%信頼区間：0.58; 2.71）、出血時治療（治療群 1）で 0.1（95%信頼区間：0.01; 0.41）であった。コンシズマブによる予防治療（治療群 2）と出血時治療（治療群 1）のオッズ比の推定値は 23.42（95%信頼区間：2.63; 208.87）であった〔4311 試験（Module 5.3.5.1）TFL Table 14.2.21〕。本解析では 24 週より前に治療を中止した被験者は出血が起こらなかった被験者ではないとして集計した。

要約すると、出血時治療（治療群 1）と比較してコンシズマブによる予防治療（治療群 2）では、すべての出血に関するエンドポイント及び観察項目を通じて年換算の出血率の統計的に有意な低下が認められ、治療開始から 24 週間治療された自然出血及び外傷性出血エピソードが起こらなかった被験者の割合が高かった。よって、インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者において、コンシズマブによる予防治療は出血エピソードの発現回数の減少において有益であり、臨床的に意味のある効果を有することが支持された。

2.7.3.3.2.1.3　　止血薬

4311 試験のコンシズマブによる治療の一時中断から再開後（2.7.3.1.2.1 項）、軽度及び中等度の出血エピソードの治療に関する破綻出血の治療ガイダンスが更新された〔4311 試験（Module 5.3.5.1）Appendix 16.1.1（治験実施計画書 Appendix 11）〕。

1 年あたり、出血あたり及び注射 1 回あたりの止血薬の使用量の記述統計量を 4311 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）TFL Tables 14.2.29 及び 14.2.30 に示した。出血を治療するための注射回数の要約表を治験総括報告書 4311 試験（Module 5.3.5.1）TFL Table 14.2.31～14.2.33 に示した。止血薬の分類はノボ ノルディスク社の分類に基づく。

2.7.3.3.2.1.4　　患者報告アウトカム

患者報告アウトカム（PRO）に関連するエンドポイント及び観察項目は無作為割り付け群（治療群 1 及び 2）について最大の解析対象集団及び OTexIR 解析データセット（2.7.3.1.3.8.1 項）を用いて解析及び提示する。4311 試験の患者報告アウトカムの評価ストラテジーにより健康関連の生活の質、治療の負担及び治療の選好性の全体的な評価を行う。

患者報告アウトカム質問票の欠測

4311 試験では、患者報告アウトカム質問票にかなりの割合でデータの欠測が認められた（表 2.7.3.3-8）。データの欠測の主な理由は、治験実施施設が StudyWorks システムで Visit confirmation を実施しなかった、又は患者報告アウトカムが利用可能になるためにシステムが必要とするベースライン来院時の練習日誌に患者が記入しなかったことであった。

表 2.7.3.3-8　患者報告アウトカム質問票に回答した被験者数－HAwI+HBwI－OTwoATexIR－最大の解析対象集団

	No PPX (arm 1)	Concizumab PPX (arm 2)
SF-36 v2 (standard version)		
N in FAS and ADS	19	29
N with reported data		
Baseline	10	24
Week 4	9	14
Week 8	7	19
Week 16	5	21
Week 24	7	21
Haemophilia quality of life questionnaire for adults (Haem-A-QoL)		
N in FAS and ADS	13	15
N with reported data		
Baseline	8	14
Week 4	3	11
Week 8	3	11
Week 16	3	11
Week 24	3	10

Notes: Patients with baseline data are included in the table.
Abbreviations: ADS: analysis data set, FAS: full analysis set, Haem-A-QoL: haemophilia quality of life questionnaire for adults, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, OTwoATexIR: On-treatment without ancillary therapy excl. data on initial regimen for subjects exposed to both regimens, PPX: prophylaxis, SF-36 v2: 36-item short form health survey.

欠測データの問題により、事前に計画された多重補完法による解析が困難になった。重要なセカンダリーエンドポイントである 0 週から 24 週までの SF-36v2 の「体の痛み」及び「身体機能」の変化量について、以下の理由から事前に計画された多重補完法による解析が実施できなかった：

- マルコフ連鎖モンテカルロ法を用いて間欠的な欠損値（4、8 及び 16 週）を補完する補完の第 1 段階において、100 回の試行で指定範囲外の値を補完するエラーが観察された。
  2009 年の米国の一般集団標準サンプル [4] によると、観察された T スコアの最低値及び最高値は、「体の痛み」では 21.68 及び 62.00、「身体機能」では 19.26 及び 57.54 である。これらの範囲内に補完を制約しない条件では、非現実的な入力値（-300 より低い又は 400 より高い等）が観察された。
- 補完の第 2 段階では、SF-36v2 のベースラインから 4 週までの変化量について、治療群 1 と治療群 2 を別々に分散分析モデルに当てはめた。範囲外の補完値のエラーに加えて、単調回帰法（monotone regression method）による回帰モデルへの当てはめに十分な観測値がないというさらなるエラーが観察された。
  血友病の分類（インヒビターを保有する血友病 A 又は B）及び無作為割り付け前 24 週間の出血頻度（出血エピソード 9 回未満、出血エピソード 9 回以上）をモデルから除くことによって回帰方法

に関する問題を解決する試みが行われたが、補完された値を指定の範囲に収めることは出来なかった。

範囲外の補完値の同じエラーは、ベースラインから 24 週までの変化に関して Jump to reference を含むすべての同様のパターン混合モデルに当てはまった。

代わりに、2.7.3.1.3.8.1 項に示す繰り返し測定に対する混合モデル（MMRM）を用いた結果を以下に示す。

健康関連の生活の質

4311 試験では、12 歳以上の被験者を対象に SF-36 v2 Health Survey（SF-36v2）、17 歳以上の被験者を対象に成人血友病患者用 QOL 質問票（Haem-A-QoL）を用いて、全般的及び血友病に関連する健康関連の生活の質について評価した。

SF-36v2 は、健康関連の生活の質及び一般的な健康状態を、8 つの健康尺度ならびに「身体的側面の QOL サマリースコア」及び「精神的側面の QOL サマリースコア」を通じて測定する。

重要なセンダリーエンドポイントである 0 週から 24 週までの SF-36v2 の「体の痛み」及び「身体機能」の変化量について、MMRM モデルを用いた解析から、インヒビターを保有する血友病 A 又は B 患者においてコンシズマブによる予防治療（治療群 2）と出血時治療（治療群 1）の間に統計的に有意な差はみられなかった（表 2.7.3.3-9）。

SF-36v2 の「体の痛み」のスコアにおける 6.2 ポイント以上の改善及び「身体機能」のスコアにおける 4.3 ポイント以上の改善を臨床的に意味のある被験者内変化の閾値として事前規定した。「体の痛み」及び「身体機能」について、観察されたレスポンダーの割合は、出血時治療（治療群 1）よりコンシズマブによる予防治療（治療群 2）で高かったが、レスポンダーの閾値に到達することに関する推定されたオッズについて、コンシズマブによる予防治療（治療群 2）と出血時治療（治療群 1）の間で統計的に有意な差はみられなかった〔4311 試験（Module 5.3.5.1）Sections 11.6.1.1 及び 11.6.1.2〕。

表 2.7.3.3-9　重要なセカンダリーエンドポイント SF-36v2「体の痛み」及び「身体機能」－統計解析－HAwI+HBwI－OTwoATexIR－最大の解析対象集団

	No PPX (arm 1) Mean estimate [95% CI]	Concizumab PPX (arm 2) Mean estimate [95% CI]	Estimated difference [95%CI]	P-value
N in FAS	19	29		
N in FAS included in analysis[a]	9	23		
Change from baseline to week 24 – bodily pain	2.2 [-5.1; 9.5]	9.2 [5.1; 13.3]	7.0 [-1.6; 15.6]	0.109
Change from baseline to week 24 – physical functioning	1.2 [-4.8; 7.1]	4.5 [0.8; 8.2]	3.3 [-3.8; 10.4]	0.347

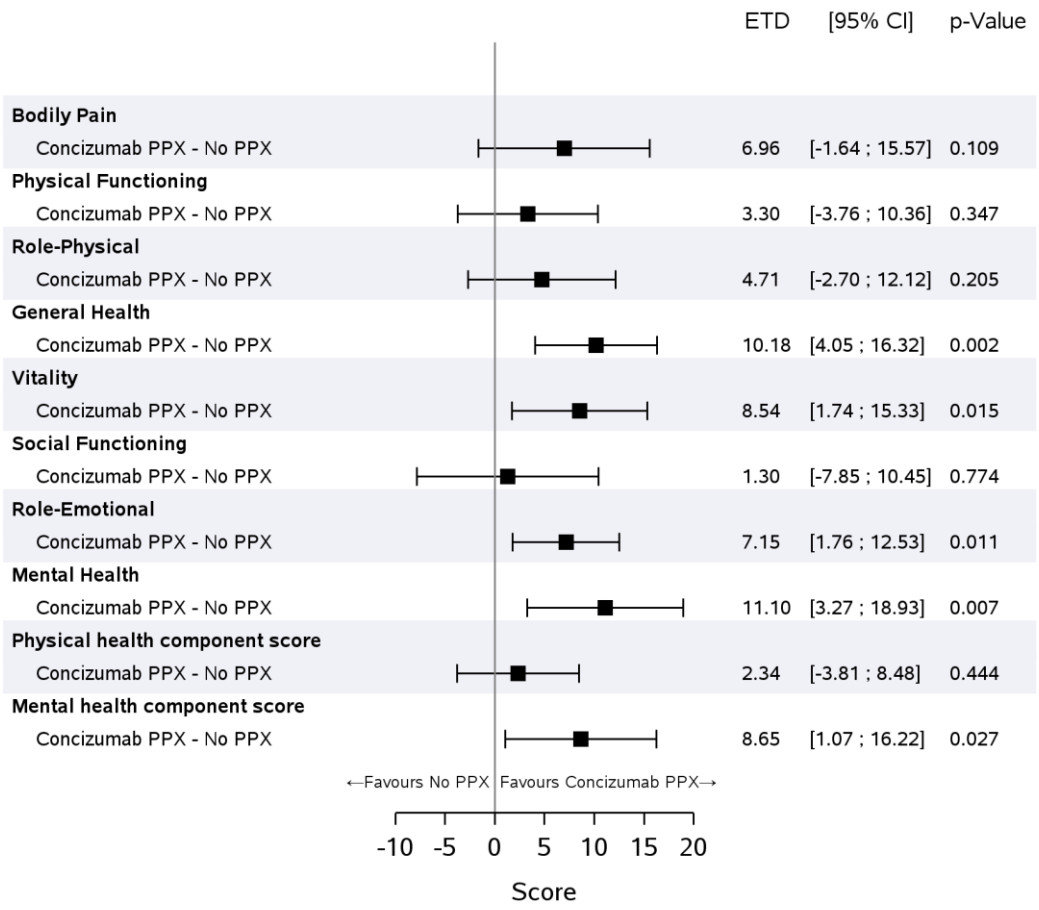
Notes: [a]Only patients who had filled out the questionnaire at both baseline and at least one post-baseline visit were included in the analysis. P-value is for a two-sided test of no difference from 0. SF-36 v2 score ranges are presented in the user manual[4] with higher scores indicating a better quality of life.
Abbreviations: ABR: annualised bleeding rate, ADS: analysis data set, CI: confidence interval, FAS: full analysis set, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, OTexIR: On-treatment without data on initial regimen, PPX: prophylaxis, SF-36 v2: 36-item short form health survey.

患者報告アウトカム質問票の解析において欠測データの割合が高かったことから、「体の痛み」及び「身体機能」に関する事後の追加の感度分析を行ったところ、ベストワーストケースを除いて統計的に有意な差には至らなかったが、コンシズマブにおいて好ましい傾向がみられることは完全ケース分析、ベストワーストケース分析、ワーストベストケース分析を通じて維持された（付録 2.7.3.7.1、Table 124 及び Table 125）。

「体の痛み」及び「身体機能」の評価は、PROMIS Numeric Rating Scale v. 1.0 Pain Intensity 1a 及び PROMIS Short Form v.2.0 Upper Extremity 7a を用いた痛みの強度及び上肢の機能の評価により支持された。いずれもインヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者においてコンシズマブによる予防治療（治療群 2）と出血時治療（非予防治療、治療群 1）の間に統計的に有意な差がないという結論を支持するものであった〔4311 試験（Module 5.3.5.1）TFL Tables 14.2.70～14.2.73〕。

全体的に、MMRM モデルの下で SF-36v2 の 8 つの健康尺度及び 2 つのサマリースコアすべてにおいて、出血時治療（治療群 1）と比較してコンシズマブによる予防治療（治療群 2）のほうが好ましい傾向がみられた（図 2.7.3.3-3）。「全体的健康感」、「活力」、「日常役割機能（精神）」、「心の健康」及び「精神的側面の QOL サマリースコア」においては統計的に有意な改善が認められた〔図 2.7.3.3-3、4311 試験（Module 5.3.5.1）TFL tables 14.2.61～14.2.68〕。「精神的側面の QOL サマリースコア」に関する追加の事後感度分析において、完全ケース分析及びベストワーストケース分析では好ましい傾向及び統計的な有意差が認められたが、ワーストベストケース分析では認められなかった（付録 2.7.3.7.1、Table 126）。

図 2.7.3.3-3　SF-36v2（標準版）－24 週－フォレストプロット－統計解析－HAwI+HBwI－OTexIR－最大の解析対象集団

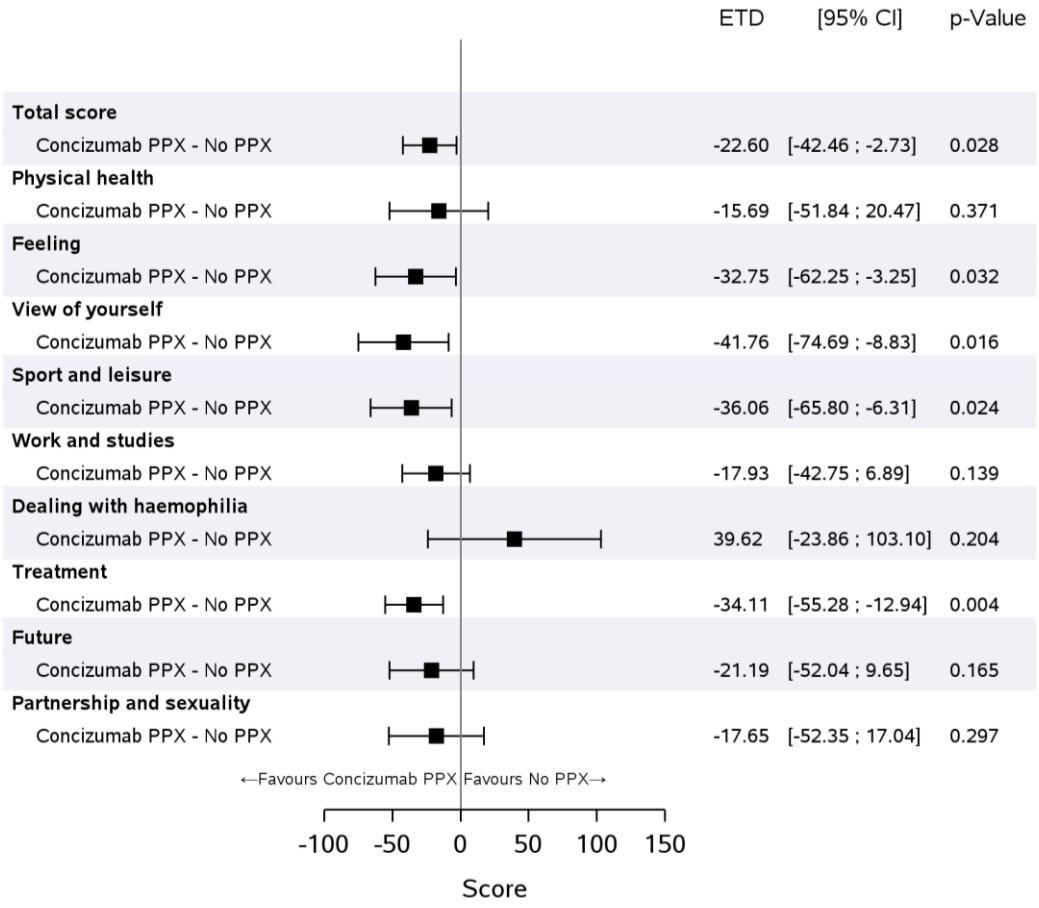


HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: On-treatment without data on initial regimen.
PPX: Prophylaxis, ETD: estimated treatment difference, CI: Confidence interval.

健康に関する生活の質の身体的、感情的、社会的要素を 10 個のドメインを通じて捉える Haem-A-QoL を用いて評価された血友病患者に特化した健康に関する生活の質も、コンシズマブにおいて好ましい傾向を示した。

患者報告アウトカム質問票の解析における欠測データの割合が高かったことを踏まえ（表 2.7.3.3-8）、事後規定の MMRM モデルを用いて解析した結果、Haem-A-QoL の総スコアは出血時治療（治療群 1）と比較してコンシズマブによる予防治療（治療群 2）においてベースラインから 24 週にかけて統計的に有意な改善がみられた（図 2.7.3.3-4）。「血友病への対応（Dealing with haemophilia）」を除くすべてのドメインスコアにおいて出血時治療（治療群 1）と比較してコンシズマブによる予防治療（治療群 2）のほうが好ましい傾向がみられた。「どう感じていたか（Feeling）」、「自分に対する見方（View of yourself）」「スポーツ及び余暇（Sport and leisure）」及び「治療（Treatment）」のドメインにおいては、統計的に有意な改善がみられた。

図 2.7.3.3-4　成人血友病患者用 QOL 質問票（Haem-A-QoL）－成人－24 週－フォレストプロット－統計解析－HAwI+HBwI－OTexIR－最大の解析対象集団



HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: On-treatment without data on initial regimen, ETD: estimated treatment difference, CI: Confidence interval, PPX: Prophylaxis. Analysis for family planning domain is not performed due to insufficient data.

総スコアに関する追加の事後感度分析において、ベストワーストケース分析ではコンシズマブにおいて好ましい傾向での統計的な有意差が認められたが、ワーストベストケース分析では認められなかった（付録 2.7.3.7.1、Table 127）。完全ケース分析は、本分析に寄与する評価を完了した被験者数が少なかったため、実施できなかった（付録 2.7.3.7.1、Figure 130）。

治療の負担

4311 試験では、5 つのドメイン（「注射の困難さ（Injection Difficulties）」、「治療の身体的影響（Physical Impact）」、「治療による悩み（Treatment Bother）」、「治療による生活への支障（Interference）」、「治療の精神的影響（Emotional Impact）」）で構成される疾患特有の治療の負担の質問票である血友病治療経験評価（Hemo-TEM）を用いて評価した結果、治療開始から 24 週後においてコンシズマブによる予防治療を受けた被験者は出血時治療を受けた被験者よりも治療の負担が軽かったことが示された。

コンシズマブによる予防治療を受けた被験者（治療群 2～4）では、すべてのドメインにおいてベースラインから 24 週までにスコアの平均値の低下が認められ、治療の負担の減少が示された。出血時治療（治療群 1）の被験者では、「治療の身体的影響」及び「治療による悩み」のドメインにおいてベー