コンシズマブ（遺伝子組換え）

2.7.4 臨床的安全性

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 7
表目次 8
略語一覧 11
2.7.4.1 医薬品への曝露 13
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 13
2.7.4.1.1.1 序文 13
2.7.4.1.1.2 非臨床安全性 13
2.7.4.1.1.3 コンシズマブの臨床開発プログラム 14
2.7.4.1.1.3.1 本申請を支持する臨床開発プログラムの概括 14
2.7.4.1.1.3.2 安全性データに寄与する臨床試験及びコンパッショネートユースの記述 15
2.7.4.1.1.3.3 コンシズマブ治療中断が本申請に含まれる試験に与える影響の概要 17
2.7.4.1.1.3.4 COVID-19 が本申請に含まれる試験に与える影響 18
2.7.4.1.1.4 安全性データのソース 19
2.7.4.1.1.5 安全性データの提示 20
2.7.4.1.1.5.1 本概要の構成 20
2.7.4.1.1.5.2 試験別の提示 22
2.7.4.1.1.5.3 安全性併合データ 24
2.7.4.1.1.5.4 サブグループにおける安全性 26
2.7.4.1.1.5.5 統計手法 27
2.7.4.1.1.6 安全性データの収集 29
2.7.4.1.1.6.1 前治療及び併用療法ならびに併発疾患 29
2.7.4.1.1.6.2 有害事象 30
2.7.4.1.1.6.3 身体所見 33
2.7.4.1.1.6.4 身体測定、バイタルサイン及び心電図 33
2.7.4.1.1.6.5 臨床検査 33
2.7.4.1.1.6.6 免疫原性評価 34
2.7.4.1.1.6.7 テクニカルな苦情 35
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 35
2.7.4.1.2.1 試験別の被験者の内訳（4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験） 35
2.7.4.1.2.2 試験別の曝露（4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験） 37
2.7.4.1.2.3 血友病の分類別の曝露－安全性併合データ 38
2.7.4.1.2.3.1 血友病の分類ならびに人口統計学的特性及びベースライン特性別の曝露 41
2.7.4.1.2.4 その他の臨床薬理試験における曝露 43
2.7.4.1.3 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 43
2.7.4.1.3.1 被験者の組み入れ基準 43

2.7.4.1.3.2 試験別の人口統計学的特性（4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験）.....44
2.7.4.1.3.2.1 4311 試験－第 3 相試験（主要解析の cut-off まで）－インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者.....44
2.7.4.1.3.2.2 4310 試験－第 2 相試験－インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者.....46
2.7.4.1.3.2.3 4255 試験－第 2 相試験－インヒビターを保有しない血友病 A 患者.....47
2.7.4.1.3.2.4 4159 試験－第 1 相試験－インヒビターを保有しない血友病 A 患者.....48
2.7.4.1.3.3 血友病の分類別の特性－安全性併合データ.....49
2.7.4.1.3.4 その他の臨床薬理試験における人口統計学的特性.....51
2.7.4.1.3.5 既往歴及び併発疾患ならびに併用薬剤.....51
2.7.4.1.3.5.1 既往歴.....51
2.7.4.1.3.5.2 併発疾患.....52
2.7.4.1.3.5.3 併用薬剤.....52
2.7.4.2 有害事象.....54
2.7.4.2.1 有害事象の解析.....54
2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象.....54
2.7.4.2.1.1.1 試験別の有害事象（4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験）.....54
2.7.4.2.1.1.1.1 4311 試験－第 3 相試験（主要解析の cut-off 時点）－インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者.....58
2.7.4.2.1.1.1.2 4310 試験－第 2 相試験－インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者.....61
2.7.4.2.1.1.1.3 4255 試験（インヒビターを保有しない血友病 A）－第 2 相試験.....63
2.7.4.2.1.1.1.4 4159 試験（インヒビターを保有しない血友病 A）－第 1 相試験.....65
2.7.4.2.1.1.2 血友病の分類別の有害事象－安全性併合データ.....65
2.7.4.2.1.1.3 その他の臨床薬理試験.....74
2.7.4.2.1.1.4 比較的よく見られる有害事象の要約.....75
2.7.4.2.1.2 死亡.....76
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象.....76
2.7.4.2.1.3.1 試験別の重篤な有害事象（4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験）.....77
2.7.4.2.1.3.1.1 4311 試験－第 3 相試験（主要解析の cut-off まで）－インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者.....77
2.7.4.2.1.3.1.2 4310 試験－第 2 相試験－インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者.....78
2.7.4.2.1.3.1.3 4255 試験－第 2 相試験－インヒビターを保有しない血友病 A 患者.....78
2.7.4.2.1.3.1.4 4159 試験－第 1 相試験－インヒビターを保有しない血友病 A 患者.....78
2.7.4.2.1.3.2 血友病の分類別の重篤な有害事象－安全性併合データ.....78
2.7.4.2.1.3.3 その他の臨床薬理試験.....83
2.7.4.2.1.3.4 重篤な有害事象の要約.....83
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象.....83
2.7.4.2.1.4.1 治験薬投与の中止又は一時中止に至った、あるいは投与量の変更に至った有害事象.....83

2.7.4.2.1.4.1.1 試験別の重要な有害事象（4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験）.....83
2.7.4.2.1.4.1.2 血友病の分類別の重要な有害事象－安全性併合データ.....86
2.7.4.2.1.4.2 その他の臨床薬理試験.....86
2.7.4.2.1.5 実施中の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の安全性データ..87
2.7.4.2.1.5.1 4311 試験（インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者）－第 3 相試験.....87
2.7.4.2.1.5.2 4307 試験－第 3 相試験－インヒビターを保有しない血友病 A 及び B 患者.....88
2.7.4.2.1.5.3 コンパッショネートユース－コンパッショネートユースプログラム（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.....92
2.7.4.2.2 注目すべき安全性領域.....94
2.7.4.2.2.1 血栓塞栓性事象.....95
2.7.4.2.2.1.1 背景及び評価方法.....95
2.7.4.2.2.1.2 血栓塞栓性事象の評価.....95
2.7.4.2.2.1.2.1 コンシズマブによる治療の一時中断に至った非致死性血栓塞栓性事象.....98
2.7.4.2.2.1.3 血栓塞栓性事象の考察及び要約.....102
2.7.4.2.2.2 過敏症反応.....103
2.7.4.2.2.2.1 背景及び評価方法.....103
2.7.4.2.2.2.2 過敏症反応の評価.....104
2.7.4.2.2.2.3 過敏症反応の要約.....109
2.7.4.2.2.3 注射部位反応.....109
2.7.4.2.2.3.1 背景及び評価方法.....109
2.7.4.2.2.3.2 注射部位反応の評価.....110
2.7.4.2.2.3.3 注射部位反応の要約.....113
2.7.4.2.2.4 投薬過誤.....113
2.7.4.2.2.4.1 背景及び評価方法.....113
2.7.4.2.2.4.2 投薬過誤の評価.....113
2.7.4.2.2.4.3 投薬過誤の要約.....115
2.7.4.2.2.5 炎症反応の増加.....116
2.7.4.2.2.5.1 背景及び評価方法.....116
2.7.4.2.2.5.2 炎症反応の増加の評価.....116
2.7.4.2.2.5.3 炎症反応の増加の要約.....117
2.7.4.2.2.6 出血傾向の増加.....118
2.7.4.2.2.6.1 背景及び評価方法.....118
2.7.4.2.2.6.2 出血傾向の増加の評価.....118
2.7.4.2.2.6.3 出血傾向の増加の要約.....120
2.7.4.2.2.7 稀な事象.....120
2.7.4.2.2.7.1 背景及び評価方法.....120
2.7.4.2.2.7.2 稀な事象の評価.....120
2.7.4.2.2.7.3 稀な事象の要約.....121

2.7.4.2.2.8 肝に関する事象 124
2.7.4.2.2.8.1 背景及び評価方法 124
2.7.4.2.2.8.2 肝機能検査 125
2.7.4.2.2.8.3 MedDRA 検索の結果 128
2.7.4.2.2.8.4 肝に関する事象の要約 130
2.7.4.2.2.9 腎に関する事象 130
2.7.4.2.2.9.1 背景及び評価方法 130
2.7.4.2.2.9.2 腎機能に関する事象の評価 130
2.7.4.2.2.9.3 腎機能に関する事象の要約 131
2.7.4.2.2.10 治験薬による病原体感染の疑い 132
2.7.4.2.2.10.1 背景及び評価方法 132
2.7.4.2.2.10.2 治験薬による病原体感染の疑いの評価 132
2.7.4.2.2.10.3 治験薬による病原体感染の疑いの要約 132
2.7.4.2.2.11 注目すべき安全性領域の要約 132
2.7.4.2.2.12 副作用 133
2.7.4.2.3 個別有害事象の文章による説明 134
2.7.4.3 臨床検査値の評価 135
2.7.4.3.1 背景及び評価方法 135
2.7.4.3.2 血液学的検査、血液生化学的検査、凝固関連パラメータ及び尿検査 135
2.7.4.3.2.1 血液学的検査 135
2.7.4.3.2.1.1 中心傾向 135
2.7.4.3.2.1.2 臨床検査に関する有害事象 136
2.7.4.3.2.2 生化学的検査（尿検査を含む） 137
2.7.4.3.2.2.1 中心傾向 137
2.7.4.3.2.2.2 臨床検査に関する有害事象 137
2.7.4.3.2.3 凝固関連パラメータ 138
2.7.4.3.2.3.1 中心傾向 139
2.7.4.3.2.3.2 臨床検査に関する有害事象 142
2.7.4.3.2.4 臨床検査に関する評価の要約 143
2.7.4.3.3 抗コンシズマブ抗体 143
2.7.4.3.3.1 試験別の抗コンシズマブ抗体（4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験） 143
2.7.4.3.3.2 血友病の分類別の抗コンシズマブ抗体 144
2.7.4.3.3.3 抗コンシズマブ抗体の安全性への影響 144
2.7.4.3.3.4 その他の臨床薬理試験 145
2.7.4.3.3.5 コンシズマブのコンパッショネートユース 145
2.7.4.3.3.6 抗コンシズマブ抗体の要約 145
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 147
2.7.4.4.1 バイタルサイン、身体所見及び心電図 147

2.7.4.4.1.1 バイタルサイン 147
2.7.4.4.1.2 身体所見 147
2.7.4.4.1.3 身体測定 148
2.7.4.4.1.4 心電図 148
2.7.4.4.1.5 バイタルサイン、身体所見及び心電図の要約 149
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 150
2.7.4.5.1 内因性民族的要因 150
2.7.4.5.1.1 年齢グループ別の安全性 150
2.7.4.5.1.1.1 安全性併合データ（4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験） 150
2.7.4.5.1.1.2 年齢別の安全性の要約 153
2.7.4.5.1.2 人種別の安全性 153
2.7.4.5.1.2.1 安全性併合データ（4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験） 153
2.7.4.5.1.2.2 人種別の安全性の要約 154
2.7.4.5.1.3 民族別の安全性 154
2.7.4.5.1.3.1 安全性併合データ（4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験） 154
2.7.4.5.1.3.2 民族別の安全性の要約 155
2.7.4.5.1.4 肝機能障害を有する被験者における安全性 155
2.7.4.5.1.4.1 安全性併合データ（4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験） 155
2.7.4.5.1.4.2 肝機能障害を有する被験者における安全性の要約 156
2.7.4.5.1.5 腎機能障害を有する被験者における安全性 156
2.7.4.5.1.5.1 安全性併合データ（4255 試験、4310 試験及び 4311 試験） 156
2.7.4.5.1.5.2 腎機能障害を有する被験者における安全性の要約 157
2.7.4.5.1.6 血栓塞栓リスク因子を有する被験者における安全性 157
2.7.4.5.1.6.1 安全性併合データ（4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験） 158
2.7.4.5.1.6.2 血栓塞栓リスク因子を有する被験者における安全性の要約 161
2.7.4.5.2 外因性民族的要因 161
2.7.4.5.2.1 米国人における安全性 161
2.7.4.5.2.1.1 安全性併合データ（4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験） 161
2.7.4.5.2.1.2 要約 162
2.7.4.5.3 日本人被験者における安全性－試験別（4311 試験、4310 試験及び 4255 試験） 162
2.7.4.5.3.1 4311 試験（インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者）－第 3 相試験 162
2.7.4.5.3.2 4310 試験（インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者）及び 4255 試験（インヒビターを保有しない血友病 A 患者）－第 2 相試験 164
2.7.4.5.3.3 日本人被験者における安全性の要約 165
2.7.4.5.4 薬物相互作用 165
2.7.4.5.5 妊娠及び授乳時の使用 165
2.7.4.5.6 過量投与 166
2.7.4.5.7 薬物乱用 166

2.7.4.5.8 離脱症状及び反跳現象 166
2.7.4.5.9 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 166
2.7.4.5.10 テクニカルな苦情 166
2.7.4.5.11 特別な患者集団及び状況下における安全性の要約 167
2.7.4.6 市販後データ 168
参考文献 169

2.7.4.7 付録
2.7.4.7.1 曝露状況及びベースライン特性
2.7.4.7.2 有害事象
2.7.4.7.3 注目すべき安全性領域
2.7.4.7.4 臨床検査値の評価
2.7.4.7.5 特別な患者集団及び状況下における安全性
2.7.4.7.6 注目すべき安全性領域内の MedDRA 検索
2.7.4.7.7 日本人被験者の図、表及び一覧
2.7.4.7.8 実施中の試験における重篤な有害事象、特に注目すべき有害事象及び治験薬投与の中止に至った有害事象の叙述

実施中の 4311 試験（2022 年 2 月 2 日の開鍵以降）及び 4307 試験からの安全性データの cut-off は 2022 年 3 月 10 日であった。

図目次

ページ

図 2.7.4.1-1 安全性併合データに寄与する試験の概要 25
図 2.7.4.2-1 治療及び試験別の有害事象の概要〔4311 試験（PACO まで）、4310 試験（主要パート）、4255 試験（主要パート）及び 4159 試験〕－安全性解析対象集団 56
図 2.7.4.2-2 器官別大分類及び試験別の有害事象〔4311 試験（PACO まで）、4310 試験（主要及び延長パート）、4255 試験（主要及び延長パート）及び 4159 試験〕－安全性解析対象集団 57
図 2.7.4.2-3 有害事象－基本語別－高頻度（5%以上）－summary plot－HAwI+HBwI－on treatment 観察期間－安全性解析対象集団－4311 試験 58
図 2.7.4.2-4 コンシズマブ投与群で報告された有害事象－器官別大分類－血友病の分類別－summary plot（95%信頼区間も含む）－HA、HAwI 及び HBwI－4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験 69
図 2.7.4.2-5 コンシズマブ投与群の有害事象－基本語別－高頻度（5%以上）－血友病の分類別－summary plot（95%信頼区間も含む）－HA、HAwI 及び HBwI－4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験 72
図 2.7.4.2-6 試験デザイン（4307 試験） 89

図 2.7.4.2-7 eDISH プロット－総ビリルビン対 ALT 及び AST－scatter plot－HA、HAwI 及び HBwI－安全性解析対象集団－4159 試験、4310 試験、4255 試験及び 4311 試験.....127
図 2.7.4.5-1 年齢グループ別の有害事象の概要－安全性解析対象集団－安全性併合データ－HAwI、HBwI 及び HA－4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験.....151
図 2.7.4.5-2 コンシズマブ投与群の有害事象－基本語別－高頻度（5%以上）－年齢グループ別－summary plot－－HA+HAwI+HBwI－安全性解析対象集団－4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験.....152

表目次

ページ

表 2.7.4.1-1 本臨床的安全性概要に含まれるコンシズマブの実施中及び完了した試験及び拡大アクセスプログラムの概要.....15
表 2.7.4.1-2 安全性領域及び評価対象の概要.....20
表 2.7.4.1-3 標準的な臨床検査パラメータの概略.....34
表 2.7.4.1-4 試験別の被験者の内訳の概要（4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験）.....36
表 2.7.4.1-5 試験別のコンシズマブの曝露（4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験）.....37
表 2.7.4.1-6 試験別の対照薬の曝露（4311 試験、4310 試験及び 4159 試験）.....37
表 2.7.4.1-7 試験別及び血友病の分類別のコンシズマブの総曝露－安全性解析対象集団－on-treatment 観察期間－4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験.....39
表 2.7.4.1-8 コンシズマブの曝露－期間別－試験別及び血友病の分類別－安全性解析対象集団－on-treatment 観察期間－4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験.....40
表 2.7.4.1-9 サブグループ及び血友病の分類別の総曝露－HA+HAwI+HBwI－安全性解析対象集団－4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験.....42
表 2.7.4.1-10 人口統計学的特性及びベースライン特性－治療の一時中断前及び後に組み入れられた被験者－HAwI+HBwI－OT－最大の解析対象集団－4311 試験.....46
表 2.7.4.1-11 人口統計学的特性及びベースライン特性－HAwI+HBwI－最大の解析対象集団－4310 試験.....47
表 2.7.4.1-12 人口統計学的特性及びベースライン特性－HA－最大の解析対象集団－4255 試験.....48
表 2.7.4.1-13 人口統計学的特性及びベースライン特性－HA－最大の解析対象集団－4159 試験.....48
表 2.7.4.1-14 人口統計学的特性及びベースライン特性－血友病の分類別－要約－HAwI、HBwI 及び HAwI+HBwI－安全性解析対象集団－4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験.....50
表 2.7.4.2-1 各治験総括報告書への参照先.....54
表 2.7.4.2-2 因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定され高頻度（5%以上）で報告された有害事象－基本語別－HAwI+HBwI－OT－安全性解析対象集団－4311 試験.....60

表 2.7.4.2-3 因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定され高頻度（5%以上）で報告された有害事象－基本語別－HAwI+HBwI－安全性解析対象集団－4310 試験（主要パート）.....61
表 2.7.4.2-4 因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定され高頻度（5%以上）で報告された有害事象－基本語別－HAwI+HBwI－安全性解析対象集団－4310 試験（主要パート及び延長パート）.....62
表 2.7.4.2-5 因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定され高頻度（5%以上）で報告された有害事象－基本語別－HA－安全性解析対象集団－4255 試験（主要パート）.....63
表 2.7.4.2-6 因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定され高頻度（5%以上）で報告された有害事象－基本語別－HA－安全性解析対象集団－4255 試験（延長パート）.....64
表 2.7.4.2-7 血友病の分類別の有害事象の概要－安全性併合データ－HA、HAwI 及び HBwI－安全性解析対象集団－4159 試験、4310 試験、4255 試験及び 4311 試験.....66
表 2.7.4.2-8 死亡の一覧－4311 試験.....76
表 2.7.4.2-9 コンシズマブ投与群で報告された重篤な有害事象－概要－血友病の分類別－要約－HA、HAwI 及び HBwI－安全性解析対象集団－4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験.....79
表 2.7.4.2-10 因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された重篤な有害事象－血友病の分類及び試験別－安全性解析対象集団－4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験.....81
表 2.7.4.2-11 試験別の治験薬投与の一時中止又は中止に至った有害事象（4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験）－on treatment 期間－安全性解析対象集団.....84
表 2.7.4.2-12 4311 試験において治験薬の投与中止に至った被験者（主要解析の cut-off から申請の cut-off までの期間）.....88
表 2.7.4.2-13 転帰「死亡」の有害事象－HA 及び HB－実施中の 4307 試験.....90
表 2.7.4.2-14 4307 試験の治験薬投与中止に至った被験者（2022 年 3 月 10 日の申請の cut-off まで）.....91
表 2.7.4.2-15 本概要に含まれるコンシズマブのコンパッショネートユースの概要.....92
表 2.7.4.2-16 コンパッショネートユースプログラムにおいて報告された有害事象.....94
表 2.7.4.2-17 コンシズマブ投与群において発現した血栓塞栓性事象－MedDRA 検索－要約－安全性併合データ－安全性解析対象集団－4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験.....97
表 2.7.4.2-18 コンシズマブによる治療の一時中断に至った重篤な血栓塞栓性事象－4311 試験及び 4307 試験.....99
表 2.7.4.2-19 コンシズマブ投与群において発現した過敏症反応－MedDRA 検索－器官別大分類及び基本語－血友病の分類別－要約－HA、HAwI 及び HBwI－4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験.....106

表 2.7.4.2-20 因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定されたアレルギー／過敏症反応－MedDRA 検索－on treatment 観察期間－安全性解析対象集団－4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験 107
表 2.7.4.2-21 コンシズマブ投与群において発現した注射部位反応－MedDRA 検索－器官別大分類及び基本語－血友病の分類別－要約－HA、HAwI及びHBwI－4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験 112
表 2.7.4.2-22 コンシズマブ投与群における投薬過誤－血友病の分類別－要約－HA、HAwI 及び HBwI－安全性解析対象集団－4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験 115
表 2.7.4.2-23 コンシズマブ投与群において発現した炎症反応の増加－MedDRA 検索－重篤な有害事象－血友病の分類別－HA、HAwI 及び HBwI－安全性解析対象集団－4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験 117
表 2.7.4.2-24 コンシズマブ投与群において発現した稀な事象－MedDRA 検索－器官別大分類及び基本語－血友病の分類別－要約－HA、HAwI 及び HBwI－安全性解析対象集団－4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験 122
表 2.7.4.2-25 コンシズマブ投与群において発現した肝障害—MedDRA 検索—血友病の分類別－HA、HAwI 及び HBwI－安全性解析対象集団－4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験 129
表 2.7.4.2-26 コンシズマブ投与群において発現した腎機能に関する事象—MedDRA 検索—血友病の分類別－HA、HAwI及びHBwI－安全性解析対象集団－4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験 131
表 2.7.4.2-27 HA、HAwI 及び HBwI における副作用（ノボ ノルディスク社の判断に基づく）－安全性併合データ（4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験） 134
表 2.7.4.3-1 D-ダイマーのベースラインからの変化量（ng/mL）－4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験－安全性解析対象集団 140
表 2.7.4.3-2 プロトロンビンフラグメント 1＋2 のベースラインからの変化量（pmol/L）－4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験－安全性解析対象集団 141
表 2.7.4.3-3 試験別の抗薬物抗体陽性の被験者の概要－HA、HAwI 及び HBwI－4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験）－安全性対象集団 144
表 2.7.4.5-1 コンシズマブの投与を受けた被験者の肝機能別の有害事象の概要－安全性解析対象集団－安全性併合データ－4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験 155
表 2.7.4.5-2 コンシズマブの投与を受けた被験者のベースラインの腎機能別の有害事象の概要－安全性解析対象集団－安全性併合データ－4255 試験、4310 試験及び 4311 試験 157
表 2.7.4.5-3 スクリーニング時の血栓塞栓リスク因子－既往歴の MedDRA 検索に基づく－器官別大分類及び基本語別－血友病の分類別－要約－HAwI、HBwI 及び HAwI+HBwI－安全性解析対象集団－4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験 159
表 2.7.4.5-4 コンシズマブの曝露－米国人対非米国人－血友病の分類別－安全性解析対象集団－4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験 161

略語一覧

ADA	:	anti-drug antibody（抗薬物抗体）
ADR	:	adverse drug reaction（副作用）
ADS	:	analysis data set（解析データセット）
AE	:	adverse event（有害事象）
AESI	:	adverse event of special interest（特に注目すべき有害事象）
ALP	:	alkaline phosphatase（アルカリホスファターゼ）
ALT	:	alanine aminotransferase（アラニンアミノトランスフェラーゼ）
aPTT	:	activated partial thromboplastin time（活性化部分トロンボプラスチン時間）
AST	:	aspartate aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
ATC	:	Anatomical Therapeutic Chemical（解剖治療化学分類）
AUC	:	area under the concentration−time curve（濃度－時間曲線下面積）
BMI	:	body mass index（体容量指数）
BU	:	Bethesda Units（ベセスダ単位）
CCDS	:	Company Core Data Sheet（企業中核データシート）
CI	:	confidence interval（信頼区間）
CKD-EPI	:	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration（慢性腎臓病疫学共同研究）
COVID-19	:	coronavirus disease caused by SARS-CoV-2 virus（新型コロナウイルス感染症）
CRF	:	case report form（症例報告書）
CT	:	computed tomography（コンピュータ断層撮影）
CTR	:	clinical trial report（治験総括報告書）
CUP	:	compassionate use programme（コンパッショネートユースプログラム）
CV	:	cardiovascular（心血管）
DBL	:	database lock（データベースロック）
DIC	:	disseminated intravascular coagulation（播種性血管内凝固）
DILI	:	drug-induced liver injury（薬剤性肝障害）
DVT	:	device-related thrombosis/ deep vein thrombosis（深部静脈血栓症及びデバイス関連血栓症）
ECG	:	electrocardiogram（心電図）
EDC	:	electronic data capture system
eCRF	:	electronic case report form（電子症例報告書）
eDISH	:	evaluation of drug-induced serious hepatotoxicity
eGFR	:	estimated glomerular filtration rate（推算糸球体濾過量）
ELISA	:	enzyme-linked immunosorbent assay（酵素結合免疫吸着測定法）
EOT	:	end of text
EMA	:	European Medicines Agency（欧州医薬品庁）
FAS	:	full analysis set（最大の解析対象集団）
FDA	:	US Food and Drug Administration（米国食品医薬品局）
FVIIa	:	activated coagulation factor VIIa（活性型血液凝固第 VII 因子）
FVIII	:	coagulation factor VIII（血液凝固第 VIII 因子）
FIX	:	coagulation factor IX（血液凝固第 IX 因子）
FXa	:	activated 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）
GGT	:	gamma-glutamyl transferase（γ-グルタミルトランスフェラーゼ）
HA	:	haemophilia A without inhibitors（インヒビターを保有しない血友病 A）
HAwI	:	haemophilia A with inhibitors（インヒビターを保有する血友病 A）
HB	:	haemophilia B without inhibitors（インヒビターを保有しない血友病 B）
HBwI	:	haemophilia B with inhibitors（インヒビターを保有する血友病 B）
HIV	:	human immunodeficiency virus（ヒト免疫不全ウイルス）

ICH	:	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use（医薬品規制調和国際会議）
ID	:	identifier
IgE	:	immunoglobulin E（免疫グロブリン E）
INN	:	international non-proprietary name（国際一般的名称）
INR	:	international normalised ratio（国際標準比）
IU	:	international units（国際単位）
i.v.	:	intravenous(ly)（静脈内）
MD	:	multiple dose（反復投与）
MedDRA	:	medical dictionary for regulatory activities（国際医薬用語集）
MESI	:	medical event of special interest（特に注目すべき医学的事象）
MRD	:	minimum required dilution（最小希釈倍率）
NIS	:	non-interventional study（非介入試験）
NNMQ	:	Novo Nordisk MedDRA query（ノボ ノルディスク社固有の MedDRA 検索式）
OT	:	on-treatment
OTexIR	:	on-treatment, excluding the initial concizumab dosing regimen（最初の投与方法で投与された期間のデータを除く on-treatment）
PACO	:	primary analysis cut-off（主要解析の cut-off）
PD	:	pharmacodynamic(s)（薬力学的作用）
PK	:	pharmacokinetic(s)（薬物動態）
PMDA	:	Japanese Pharmaceuticals and Medical Devices Agency（医薬品医療機器総合機構）
PPX	:	prophylaxis（予防治療）
PT	:	preferred term（基本語）
PYE	:	patient years of exposure（曝露人・年）
rFVIIa	:	recombinant activated coagulation factor VII（遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子）
SAE	:	serious adverse event（重篤な有害事象）
SAP	:	statistical analysis plan（統計解析計画）
SAS	:	safety analysis set（安全性解析対象集団）
SD	:	single dose/ standard deviation（単回投与／標準偏差）
s.c.	:	subcutaneous(ly)（皮下）
SMQ	:	standardised MedDRA query（MedDRA 標準検索式）
SOC	:	system organ class（器官別大分類）
TBL	:	total bilirubin（総ビリルビン）
TE	:	thromboembolic event（血栓塞栓性事象）
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）
ULN	:	upper limit of the normal range（基準値上限）
US	:	United States（米国）
WHO	:	World Health Organization（世界保健機関）
WMA	:	World Medical Association（世界医師会）

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1　序文

コンシズマブは、インヒビター保有の有無に関わらず血友病 A 又は B 患者の出血に対する予防治療を目的として開発されている。コンシズマブは、組織因子経路インヒビター（TFPI）に対する免疫グロブリン G4（IgG4）アイソタイプの遺伝子組換え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ことにより、活性型凝固第 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ことが、複数の非臨床 *in vitro* 及び *in vivo* 試験で示されている（Module 2.6.2.2）。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。皮下投与製剤であるコンシズマブは異なる血友病の分類を含めた血友病患者患者全体において、求められる治療選択肢であると考える。

本概要に示されたデータは、第 VIII 因子に対するインヒビターを保有する血友病 A（先天性第 VIII 因子欠乏症）患者及び第 IX 因子に対するインヒビターを保有する血友病 B（先天性第 IX 因子欠乏症）患者（それぞれ HAwI 及び HBwI）の出血抑制又は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。作用機序及び疾患の表現型は血友病の分類を通じて同じであり、コンシズマブの薬物動態及び薬力学的作用も血友病の分類を通じて同様であったことから（Module 2.7.2.3.1.1 及び Module 2.7.2.3.2.1）、2 つの適応症への使用は同一の臨床試験データによって裏付けられる。当該疾患の希少性及び血友病の分類間の類似性を考慮し、インヒビターを保有しない血友病 A（HA）患者における結果もコンシズマブの安全性評価を支持する目的で含めた。

コンシズマブの臨床試験は、プロジェクト番号 NN7415 と 4 桁の固有の番号（例：NN7415-XXXX）にて特定する。本概要では、臨床試験は固有の 4 桁の番号を用いて「xxxx 試験」と表記する。個々の患者を参照する場合（重篤な有害事象又は注目すべき有害事象）は、プロジェクト番号と 4 桁の治験 ID と 6 桁の被験者番号を用いた固有の被験者 ID を使用する。

2.7.4.1.1.2　非臨床安全性

全体として、コンシズマブの非臨床安全性に関するデータからは、ヒトへの長期的な皮下投与を妨げるような安全性の問題は認められなかった。

医薬品規制調和国際会議（ICH）M3（R2）、ICH S6（R1）及び ICH S7A ガイドライン[1,2,3]に従い、重要な非臨床安全性試験が医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に従って実施されている。これまでに得られたコンシズマブの非臨床データには、効力を裏付ける試験、副次的薬理試験、安全性薬理試験、薬物動態／トキシコキネティクス試験、受胎能評価を含む毒性試験がある。安全性薬理試験及び毒性試験は、幼若及び性成熟した雌雄カニクイザルを用いて実施された。

In vitro 及び *in vivo* 安全性薬理試験の結果、呼吸器系、心血管系及び中枢神経系に対するコンシズマブに関する懸念は認められなかった。コンシズマブの薬物動態特性は、標的が飽和する高濃度ではク

リアランスが低くなる（半減期が長くなる）標的介在性の薬物動態（TMDD）のため、非線形であった。安全性薬理、免疫毒性又は受胎能のエンドポイントにおいて、毒性学的に問題となる変化はみられなかった。

幼若及び性的に成熟したカニクイザルを用いた毒性試験では、13～52 週間の試験で 2 つの異なる有害所見（血栓及び限局性の血管変化）が確認された。血栓は正常な凝固系（非血友病）のサルにコンシズマブのような止血作用を有する薬剤を投与したことによる、過剰な薬理作用の徴候であると考えられた（Module 2.6.6.8.3）。血栓について 52 週間の試験において確立された無毒性量（NOAEL）（0.5 mg/kg/日の皮下投与）では、曝露量比は該当するヒトの曝露量の 70 倍超であった。内皮細胞肥大、内皮細胞下肥厚又は炎症性細胞浸潤を含む血管の限局性変化が、主に脳の脈絡叢、肺及び注射部位で観察された。これらの変化は、他のバイオ製剤でも報告されているように、抗薬物抗体の発生により生じる免疫複合体の形成に関連した免疫原性反応によるものと考えられた[4,5,6,7,8]。一般に、動物実験では、治療用タンパク質に対するヒトの免疫反応の予測性が乏しいことが認識されており、またコンシズマブの曝露量は低く、かつコンシズマブのようなヒト化モノクローナル抗体に対する免疫原性反応は低いと予想されるため[6]、ヒトではクリアランス容量を超える免疫複合体が形成されるリスクは低い。

コンシズマブのがん原性は、証拠の重み付けアプローチにより評価した。すなわち、コンシズマブの作用機序、入手可能な文献、ならびに非臨床及び臨床データに基づく評価では、コンシズマブによる治療がヒトに腫瘍発生を誘発又は増強するリスクを高める証拠は確認されなかった（Module 2.6.6.5）。

以上のことから、コンシズマブの非臨床有効性及び安全性プロファイルは十分に特徴づけられており、インヒビター保有の有無にかかわらず血友病患者に対する予防治療を目的としたコンシズマブの使用を支持するものであると考えられる。

非臨床安全性評価の詳細については、Module 2.4 に示す。

2.7.4.1.1.3　コンシズマブの臨床開発プログラム

2.7.4.1.1.3.1　本申請を支持する臨床開発プログラムの概括

本概要におけるコンシズマブの安全性の評価は、cut-off の 2022 年 3 月 10 日現在で完了及び実施中のすべての試験ならびにコンシズマブによるコンパッショネートユースプログラムからの安全性データに基づいている。

1 つの第 3 相試験（4311 試験 主要解析の cut-off まで）、2 つの完了した第 2 相試験〔4310 試験（主要パート＋延長パート）及び 4255 試験、（主要パート＋延長パート）〕及び 4 つの完了した第 1 相試験（3813 試験、3981 試験、3986 試験及び 4159 試験）の完了した 7 試験から安全性データが得られている。完了した臨床試験に基づいて評価した安全性領域の概要を表 2.7.4.1-2 に示す。

また、現在実施中の 4311 試験の延長パート及びインヒビターを保有しない血友病 A 及び B 患者（HA 及び HB）を対象とした第 3 相試験（4307 試験）、ならびに先天性血友病を有する小児患者を対象としたコンパッショネートユースの安全性データを、コンシズマブの安全性を支持する目的で本概要に含めた。実施中のコンシズマブの臨床試験ならびにコンパッショネートユースプログラム及び患

者ごとのコンパッショネートユースの下で行われたコンパッショネートユースの安全性データについては 2.7.4.1.1.4 項で説明し、2.7.4.2.1.5 項で評価した。

臨床開発プログラムは、インヒビター保有の有無を問わないすべての血友病患者に対するコンシズマブの使用を支持するようデザインされており、米国食品医薬品局（FDA）、欧州医薬品庁（EMA）及び医薬品医療機器総合機構（PMDA）と協議された。現在の開発計画には、各規制当局からの助言が組み込まれている。

臨床開発プログラムの根拠については、Module 2.5.1.5 に示す。

2.7.4.1.1.3.2　安全性データに寄与する臨床試験及びコンパッショネートユースの記述

臨床試験及びコンパッショネートユースプログラムの主なデザインの特徴及び進捗状況の概要をそれぞれ表 2.7.4.1-1 及び表 2.7.4.2-15 に示す。詳細は Module 2.7.3.1.3〔4255 試験、4310 試験、4311 試験、コンパッショネートユースプログラム（プログラム ID：4807）及び患者ごとのコンパッショネートユース〕及び Module 2.7.2.1.3（3813 試験、3981 試験、3986 試験及び 4159 試験）に示した。また、Module 2.7.6 に各試験の臨床試験概要を示した。

第 3 相試験（4311 試験及び 4307 試験）のスクリーニングを受けることを提案される予定の被験者から、血友病及び身体活動に関する詳細なベースライン情報を収集するための非介入試験（4322 試験）がコンシズマブの臨床開発プログラムに含まれた。4322 試験ではインヒビター保有の有無を問わない血友病 A 及び B 患者は日常診療下で治療を受け、コンシズマブの投与を受けなかったため、本試験は本概要の対象外である。4322 試験に関する説明は Module 2.7.3.1.3.9 に示す。

表 2.7.4.1-1　本臨床的安全性概要に含まれるコンシズマブの実施中及び完了した試験及び拡大アクセスプログラムの概要

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 1				
3813	安全性、薬物動態及び薬力学的作用 無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与、用量漸増 43 日間	N = 52 健康被験者：28 HA：21 HB：3 （18～65 歳）	健康被験者： 静脈内投与：0.0005、0.005、0.05、0.25 mg/kg 皮下投与：0.05、0.25、1 mg/kg HA/HB： 静脈内投与：0.25、1、3、9 mg/kg 皮下投与：1、3 mg/kg	完了
3981	安全性、薬物動態及び薬力学的作用 無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与 33 日間	N = 8 日本人健康被験者 （20～64 歳）	皮下投与 0.25、1 mg/kg	完了
3986[a]	安全性、薬物動態及び薬力学的作用 非盲検、反復投与 2 週間	N = 4 健康被験者：4 HA：0 （18～64 歳）	皮下投与 0.25 mg/kg 隔日投与、8 回	完了

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
4159	安全性、薬物動態及び薬力学的作用 無作為化、二重盲検、プラセボ対照、反復投与 11 週間	N = 24 HA （18～64 歳）	皮下投与 0.25、0.5 及び 0.8 mg/kg 4 日毎、12 回	完了
Phase 2				
4310	有効性及び安全性 無作為化、非盲検、対照反復投与 主要パート：24 週間以上 延長パート：52～94 週間 （試験全体：76 週間以上）	N = 26/25 （主要／延長） 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 まで用量漸増の可能性あり）	完了
4255	有効性及び安全性 非盲検、反復投与 主要パート：24 週間以上 延長パート：52～102 週間 （試験全体：76 週間以上）	N = 36 HA （18 歳以上）	0.15 mg/kg 1 日 1 回皮下投与（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 まで用量漸増の可能性あり）	完了
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 主要パート：24 週間以上 延長パート：128～136 週間 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 [b]	主要解析の cut-off を達成 [c]〔延長パート実施中。2.7.4.1.1.4 項）〕
4307	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 = 156 HA 及び HB （12 歳以上）	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 [b]	実施中（2.7.4.1.1.4 項）

Notes: Number of patients are based on the safety analysis set (see Section 2.7.4.1.1.5.5), except for 4307 where 'N' represents the number of patients enrolled (as the trial is ongoing, see Section 2.7.4.2.1.5).

[a]Trial 3986 was prematurely terminated after first dose cohort with s.c. administration to healthy subjects due to findings in a then ongoing 26-week toxicity study leading to an unscheduled sacrifice of one monkey. [b]Prior to the treatment pause, the dosing regimen in trials 4311 and 4307 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. For further information, see Section 2.7.4.1.1.3.3 (implications of concizumab treatment pause). [c]A primary analysis cut-off (PACO) was defined as when all patients in arm 1 had completed visit 9/9a (or withdrawn) and all patients in arm 2 had completed visit 10a (or withdrawn) (Section 2.7.4.1.1.5.5).

Abbreviations: Approx.: approximately; DB: double-blinded; HA: haemophilia A without inhibitors; HB: haemophilia B; HAwI: haemophilia A with inhibitors; HBwI: haemophilia B with inhibitors; N: number of patients; NA: not applicable; OL: open label; PACO: primary analysis cut-off; PK: pharmacokinetics; s.c.: subcutaneous.

すべての試験は、ICH 医薬品の臨床試験の実施の基準[9]、適用される規制上の要件及びヘルシンキ宣言[10]に準拠して実施した。

血友病患者を対象とした反復投与試験（4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験）

安全性併合データは血友病患者を対象とした 4 つの反復投与試験から構成される（2.7.4.1.1.5.3 項）。これら試験の投与方法及び対照薬を簡略に以下に示す。コンシズマブの用量及び投与方法に関する詳細は各臨床試験の治験総括報告書の Section 9.4 に示す（表 2.7.4.2-1）。

推奨用法･用量については、Module 2.7.3.4 に示す。

投与方法

血友病患者を対象とした 4 つの反復投与試験では、コンシズマブによる予防治療を 1 日 1 回（4311 試験、4310 試験及び 4255 試験）又は 4 日ごと（4159 試験）に皮下投与した（表 2.7.4.1-1）。すべての試験において、体重あたりの投与量を用いた。

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 4311 試験及び 4310 試験では、被験者に治験薬投与の初日に初回負荷投与としてそれぞれコンシズマブ 1.0 mg/kg 又は 0.5 mg/kg を単回投与し、2 日目から初期の 1 日用量としてそれぞれコンシズマブ 0.20 mg/kg 又は 0.15 mg/kg を投与した。

4311 試験の新たな用法・用量（2.7.4.1.1.3.3 項）では、前回来院時に測定したコンシズマブの曝露量に基づき、投与開始から 5～8 週の期間（コンシズマブ 0.20 mg/kg で治療）（来院 4a.1 時又は来院 9a.3 時）に被験者ごとに維持用量を 0.15、0.20 又は 0.25 mg/kg に設定した（Module 2.7.3.1.3）。

4310 試験及び 4255 試験では、過去 12 週間に 3 回以上の自然出血が認められた場合、まず 0.20 mg/kg、次に 0.25 mg/kg への用量漸増を可能とした。

4159 試験では、インヒビターを保有しない血友病 A 患者にコンシズマブ 0.25、0.5 又は 0.80 mg/kg（又はプラセボ）を計 12 回投与した。目標血漿中濃度での定常状態に速やかに到達させるため、最初の 2 回のコンシズマブ投与を 2 日間連続で行った。以降は 4 日ごとに被験者にコンシズマブを投与した。

出血時治療（非予防治療）

4310 試験及び 4311 試験の主要パートでは、被験者をそれぞれエプタコグ アルファ（rFVIIa）の静脈内投与又は通常のバイパス製剤による出血時治療に無作為に割り付け、各国の標準的な治療法に従って治療した。

4310 試験及び 4311 試験の比較対照群は試験別に提示し、本概要では以降は出血時治療（非予防治療）と表記する。

その他の臨床試験には、出血時治療を行った対照群は含まれていなかった。

2.7.4.1.1.3.3　コンシズマブ治療中断が本申請に含まれる試験に与える影響の概要

第 3 相試験は 2019 年 10 月に開始された。2020 年 3 月、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、4311 試験、4307 試験及び 4255 試験のコンシズマブによ

る治療が一時中断され、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、ノボ ノルディスク社はそれ以降に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、治験実施計画書を変更した。

主要なリスク低減策には以下の内容が含まれた。

- 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。

追加のリスク軽減策には以下の内容が含まれた。

- コンシズマブの投与法を更新し、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（DIC）、血栓性微小血管症（TMA）又は治験薬との関連性が否定できない死亡のうち 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（DMC）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 月に再開された。

4311 試験及び 4255 試験に関連する治療の一時中断の影響の要約を各試験の治験総括報告書〔4311 試験（Module 5.3.5.1）Section 7.4 及び 4255 試験 延長パート（Module 5.3.5.2）Section 7.3〕に示す。4311 試験については、2.7.4.1.1.5.5 項に示した通り、治療の一時中断前及び後のデータが本概要に含まれた。

2.7.4.1.1.3.4　COVID-19 が本申請に含まれる試験に与える影響

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の流行は、2020 年 3 月 11 日に WHO により世界的なパンデミックと宣言された。ノボ ノルディスク社は、COVID-19 に関連する試験の変更の取り扱いについて FDA 及び EMA が提供しているガイダンスに従った[11,12]。

全体として、4311 試験及び 4255 試験において COVID-19 パンデミックによる安全性の懸念は認められず、COVID-19 が試験の結果の解釈に与える影響は限定的であると考えられた。他の血友病患者を対象とした反復投与試験（4310 試験及び 4159 試験）については、パンデミックが宣言された時点ですでにデータベースロックが完了していた。

4311 試験及び 4255 試験のいずれにおいても、各国政府が実施したロックダウンにより、被験者がそれぞれの治験実施施設に来院できなくなり、治験責任医師の判断で電話又はビデオによる連絡に変更された。パンデミックの間、被験者が治験実施施設に来院することができなくても、治験実施施設スタッフは被験者の診療記録にすべての治験関連情報／データを収集し続け、関連するすべてのデータ

収集システムは可能な範囲でタイムリーに更新された〔電子的データ収集システム（EDC）、双方向ウェブ応答システム等〕。施設来院を電話来院に変更し、臨床検査評価の欠測値を治験実施計画書からの逸脱として記録した〔4311 試験（Module 5.3.5.1）Section 10.5 及び 4255 試験 延長パート（Module 5.3.5.2）Section 10.5〕。

4311 試験において COVID-19 検査で陽性であった被験者については、直ちにコンシズマブ治療を一時中断し、被験者が再度検査して陰性となるか、治験責任医師が COVID-19 から完全に回復したと判断するまで再開しなかった。

COVID-19 パンデミックと同時に発生した治療の一時中断のため、4255 試験の延長パートを再開しないこととした。代わりに、投与終了来院 16 とその後の来院 17（追跡調査／試験終了来院）を実施することとした。来院 16 が電話来院に変更されたことにより、この来院で予定していた臨床検査のための採血が不可能になったことから、来院 17 はこのための採血を確実に行うために来院することとした。治療の一時中断時にコンシズマブによる治療を受けていたすべての被験者に第 3 相試験の 4307 試験のスクリーニングを受けることを提案した。

4311 試験及び 4255 試験に関連する COVID-19 の影響の要約を各試験の治験総括報告書〔4311 試験（Module 5.3.5.1）Section 7.3 及び 4255 試験 延長パート（Module 5.3.5.2）Section 7.3〕に示す。

2.7.4.1.1.4　安全性データのソース

完了した試験の安全性データは、ノボ ノルディスク社の臨床試験データベース内の固定された試験データに基づいている。臨床試験データベースは、臨床試験で収集されたデータの処理及び保管のために用いられ、各試験の治験総括報告書（表 2.7.4.2-1）及び各臨床概要に提示するデータの一次資料となる。

しかし、死亡、その他の重篤な有害事象（SAE）及び注目すべき有害事象（AESI）に関する叙述は、主にノボ ノルディスク社の安全性データベースのデータ（2.7.4.1.1.6.2 項参照）に基づいている。2.7.4.2.3 項で述べるとおり、本申請に詳細な叙述及び当該被験者における完全な症例報告書（CRF）を含める。

実施中の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の安全性データは本申請の cut-off（2022 年 3 月 10 日）までのデータが含まれる（2.7.4.2.1.5 項）。

実施中の 4311 試験（2022 年 2 月 2 日の開鍵以降）及び 4307 試験については、死亡、その他の重篤な有害事象又は注目すべき有害事象に関する情報を安全性評価に含める〔2.7.4.2.1.5.1 項（4311 試験）及び 2.7.4.2.1.5.2 項（4307 試験）〕。

- 4311 試験については、開鍵日は安全性データベースの cut-off でもあった〔4311 試験（Module 5.3.5.1）Section 1〕。

さらに、「End of Treatment」の CRF の情報に基づいた治験薬投与を早期に中止したすべての被験者の一覧表を表 2.7.4.2-12〔4311 試験（主要解析の cut-off：2022 年 12 月 27 日）から〕及び表 2.7.4.2-14（4307 試験）に示す。4311 治験における主要解析の cut-off の定義については、2.7.4.1.1.5.5 項に示した。臨床試験ではないが、コンパッショネートユースプログラム（プログラム ID：4807）の安全性データは、治験実施計画書に従ってデータベースに収集され、投与期間中に報告された有害事象及びコンシズマブに対する抗薬物抗体（ADA）発生を含む（2.7.4.2.1.5.3 項）。なお、患者ごとのコンパッシ

ョネートユースについては、各国の法律に従い、安全情報はノボ ノルディスク社に報告される。これらの情報は、2.7.4.2.1.5.3 項に記述データとして提示する。

2.7.4.1.1.5 安全性データの提示

2.7.4.1.1.5.1 本概要の構成

本概要で提示される安全性の評価は、主に完了した臨床試験において収集された情報又は申請の cut-off（2022 年 3 月 10 日）前のデータベースロックまでに収集された情報に基づいており、以下の項目から構成される。

- 曝露期間
- 人口統計学的特性及びベースライン特性（既往歴及び併用薬剤を含む）
- 有害事象（特定の事象に関する追加データ収集及び特定の安全性領域の評価を支持する MedDRA 検索を含む）
- 安全性の臨床検査
- 免疫原性評価（抗コンシズマブ抗体）
- バイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数及び体温）
- 身体所見
- 身体測定
- 心電図
- テクニカルな苦情

また、2.7.4.1.1.4 項で述べたとおり、実施中の 4311 試験及び 4307 試験の重篤な有害事象、AESI、治験薬の投与中止に関する情報ならびに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安全性情報を示す。コンシズマブの臨床開発プログラムで評価したすべての安全性領域の概要（評価対象を含む）を表 2.7.4.1-2 に示す。安全性データの収集に用いた方法は、2.7.4.1.1.6 項に示す。

コンシズマブの治療経験ならびにその他の凝固促進剤及び規制当局からのフィードバック及び要求に基づき特定の安全性領域を定義し、評価した。これらの安全性領域は、MedDRA 検索、電子症例報告書（eCRF）の特定のフォームに収集された追加データ、特定の臨床検査項目、既往歴及び合併症など、各領域に応じた適切な方法及びデータソースに基づいて評価した。

表 2.7.4.1-2 安全性領域及び評価対象の概要

Analysis of adverse events (Section 2.7.4.2.1)		
Adverse event types	**Section**	**Basis for the evaluation**
Adverse events	2.7.4.2.1.1	All AEs and AEs in ≥5% of patients
Deaths	2.7.4.2.1.2	SAEs with fatal outcome
SAEs	2.7.4.2.1.3	AEs reported as serious
Other significant adverse events	2.7.4.2.1.4	AEs with action to trial product (premature treatment discontinuation, temporary treatment discontinuation, and change in dose)

Analysis of adverse events (Section 2.7.4.2.1)		
Safety focus areas (Section 2.7.4.2.2)		
Area	**Section**	**Basis for the evaluation**
Thromboembolic events	2.7.4.2.2.1	MedDRA search performed on AE data Adverse event of special interest[a]
Hypersensitivity reactions	2.7.4.2.2.2	MedDRA search performed on AE data AEs with additional data collection[a]
Injection site reactions	2.7.4.2.2.3	MedDRA search performed on AE data AEs with additional data collection[a]
Medication errors	2.7.4.2.2.4	MedDRA search performed on AE data AEs with additional data collection[a]
Increased inflammatory response	2.7.4.2.2.5	MedDRA search performed on SAEs
Increased bleeding tendency	2.7.4.2.2.6	Laboratory assessment (fibrinogen)
Rare events	2.7.4.2.2.7	MedDRA search
Hepatic events	2.7.4.2.2.8	MedDRA search performed on AE data Laboratory assessment of ALT, AST, total bilirubin (including potential Hy's law)
Renal events	2.7.4.2.2.9	MedDRA search performed on AE data Laboratory assessment of eGFR and creatinine
Suspected transmission of an infectious agent	2.7.4.2.2.10	MedDRA search performed on AE data
Clinical laboratory evaluations, vital signs and other evaluations related to safety (Section 2.7.4.3 and 2.7.4.4)		
Areas	**Section**	**Basis for the evaluation**
Clinical laboratory evaluations	2.7.4.3.2	Laboratory measurements of haematology, biochemistry and coagulation-related parameters not covered under a safety focus area
	2.7.4.3.3	Anti-concizumab binding antibodies
Vital signs	2.7.4.4	Pulse rate measurements Blood pressure measurements Body temperature ECG
Physical examination	2.7.4.4.1.2	Physical examination
Body measurements	2.7.4.4.1.3	Weight
Safety in special groups and situations (Section 2.7.4.5)		
Areas	**Section**	**Basis for the evaluation**
Intrinsic factors	2.7.4.5.1	AEs by: Baseline age, race, ethnicity, renal and hepatic impairment at baseline and presence of thromboembolic risk factors at baseline
Extrinsic factors	2.7.4.5.2	Adverse events by US vs non-US population
Japanese patients[b]	2.7.4.5.3	Adverse events by Japanese vs entire trial population (trials 4311, 4310 and 4255)
Special situations	2.7.4.5.4 to 2.7.4.5.9	Drug interactions, pregnancy and lactation, overdose, drug abuse, withdrawal and rebound, ability to drive or operate machinery
AEs related to technical complaints	2.7.4.5.10	AEs reported in relation to a technical complaint

Notes: [a] Only applicable for trial-by-trial presentation, due to change in definitions of AE categories between trial 4159, where thromboembolic events, hypersensitivity reactions, injection site reactions and medication errors were collected in accordance with MESI criteria, and trials 4255, 4310 and 4311 which reported these events as either AESIs (TE) or 'AE requiring additional data collection' (hypersensitivity reaction, injection site reaction and medication errors); [b]Safety evaluation in Japanese patients are based on by-trial presentation for global trials including Japanese patients (trial 4311, 4310 and 4255) only.
Abbreviations: ADR: adverse drug reaction; AE: adverse event; AESI: adverse event of special interest; ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; ECG: electrocardiogram; eGFR: estimated glomerular filtration rate; HA: haemophilia A without inhibitors; HAwI: haemophilia A with inhibitors; HBwI: haemophilia B with inhibitors; MedDRA: medical dictionary for regulatory activities; MESI: medical event of special interest; SAE: serious adverse event; TE: thromboembolic events.

2.7.4.1.1.5.2　試験別の提示

本概要は 7 つの臨床試験からの安全性データを含む（表 2.7.4.1-1 参照）。

- 1 つの第 3 相試験〔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 4311 試験（2.7.4.1.1.5.5 項で定義する主要解析の cut-off まで）〕
- 2 つの完了した第 2 相試験（主要パート＋延長パート）
  - 4310 試験：インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者を対象とした試験
  - 4255 試験：インヒビターを保有しない血友病 A 患者を対象とした試験
- 4 つの完了した第 1 相試験
  - 4159 試験：インヒビターを保有しない血友病 A 患者を対象とした反復投与試験
  - 3813 試験：健康被験者ならびにインヒビターを保有しない血友病 A 及び B 患者を対象とした単回投与試験
  - 3981 試験：日本人健康被験者を対象とした単回投与試験
  - 3986 試験：健康被験者を対象とした反復投与試験

さらに、実施中の試験（4311 試験及び 4307 試験）及びコンパッショネートユースプログラム（プログラム ID：4807）及び患者ごとのコンパッショネートユースからの安全性の結果も提示する（2.7.4.2.1.5 項）。

安全性評価は主に、血友病患者を対象にコンシズマブの反復投与を行った試験、すなわち第 1 相試験の 4159 試験、第 2 相試験の 4255 試験及び 4310 試験（主要パート＋延長パート）、ならびに 4311 試験〔治療群 1～4 のすべての被験者の主要解析の cut-off（2.7.4.1.1.5.5 項）までの安全性の結果〕に基づく。これらの試験がコンシズマブの曝露の大部分を占める。単回投与試験及び健康被験者を対象とした試験は全体的な曝露への寄与は非常に限られていることから、4159 試験を除くその他の第 1 相試験（以降、「その他の臨床薬理試験」と表記する）から得られた安全性データは、簡潔な記載にとどめた。

安全性併合データを構成する 4 つの反復投与試験それぞれから得られた安全性の結果は、試験別、試験のパート別（4255 試験及び 4310 試験の主要パート及び延長パート）に提示し、また対照群を設けた試験〔4159 試験、4310 試験（主要パート）及び 4311 試験（主要解析の cut-off まで〕については投与群別に提示する。ただし、4310 試験及び 4311 試験では、出血時治療（非予防治療）群の被験者は、主要パートの後にコンシズマブによる予防治療に切り替えられたため、両方の治療のデータに寄与している。試験結果は個々の治験総括報告書に詳細に記述したため、試験別の安全性データの提示は、主に試験間又は個々の試験内の治療間で顕著な差が認められる場合に焦点を当てる。

4 つの反復投与試験それぞれの要点を以下に簡潔に要約する。本概要には、試験別の提示に加えて、4 試験から得られた安全性併合データに基づく評価も含まれている（2.7.4.1.1.5.3 項）。

4311 試験－第 3 相試験－インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者

検証的国際共同第 3 相試験の 4311 試験は、インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者を対象とした安全性評価のピボタル試験であり、完了した主要パート〔コンシズマブによる予防治療群（治療群 2～4）は 32 週間以上、出血時治療群（治療群 1）は 24 週間以上〕及び主要解析の cut-off（PACO）までの延長パートの安全性データが得られた（表 2.7.4.1-1）。4311 試験に基づく安全性評価は主に 0 週から主要解析の cut-off までのデータに基づく。

本試験の主要な安全性評価は治療群 2～4 の併合データと治療群 1 の比較によって行われる。これは無作為割り付け群の比較ではないことから、誤った結論を導き、3 つの治療群を併合する妥当性を損なう可能性のある潜在的な相違を検出するために、治療群 2～4 間の記述的な安全性評価も行った。主要パートで出血時治療を受けた後、延長パートでコンシズマブによる予防治療を受けた治療群 1 の被験者は、被験者間及び被験者内評価を混合させないために、この評価からは除外した。

コンシズマブは標的介在性の薬物動態（TMDD）を有し、被験者内及び被験者間で曝露量に大きな変動を伴う（Module 2.7.2.3.1.2.3）。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ではこの変動を考慮し、コンシズマブの血漿中曝露量に基づき被験者ごとに維持用量を設定することとした（Module 2.7.3.1.3.7）。このため、コンシズマブの予防治療群の安全性プロファイルはコンシズマブの投与量間で違いはないと考えられる。これは、4311 試験からの結果（治療再開後）が用量設定後のコンシズマブの曝露量の範囲が投与期間を通じて安定していたことからも支持される〔4311 試験（Module 5.3.5.1）TFL Tables 14.2.126～14.2.130〕。以上のことから、試験別のデータの提示においては 4311 試験の用量別の安全性評価の意義は薄いと考えられたため、本概要には含めなかった。

解析対象集団及び観察期間に関する説明は 2.7.4.1.1.5.5 項に示す。

4310 試験（インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者）及び 4255 試験（インヒビターを保有しない血友病 A）－第 2 相試験

インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者を対象とした第 2 相試験（4310 試験）は安全性の結果を補足し、コンシズマブによる予防治療〔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）〕と出血時治療〔エプタコグ アルファ（rFVIIa）による出血時治療〕の 24 週間の比較及び最長 94 週間の延長パート（出血時治療からコンシズマブによる予防治療に切り替えた被験者のデータも含む）の安全性データを提供する。インヒビターを保有しない血友病 A 患者を対象とした第 2 相試験（4255 試験）は、コンシズマブによる予防治療〔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 76～126 週間（24 週以上の主要パート及び最長 102 週の延長パート）の補足的安全性データを提供する。

4310 試験及び 4255 試験の被験者の大部分は、第 3 相試験の 4311 試験及び 4307 試験にそれぞれ組み入れられた。

4159 試験（インヒビターを保有しない血友病 A）－第 1 相試験

インヒビターを保有しない重症型血友病 A 患者を対象とした第 1 相試験（4159 試験）は安全性の結果を補足し、各用量（コンシズマブによる予防治療 0.25、0.50、及び 0.80 mg/kg）とプラセボを約 42 日間投与した時の安全性の比較結果を提供する。

2.7.4.1.1.5.3　安全性併合データ

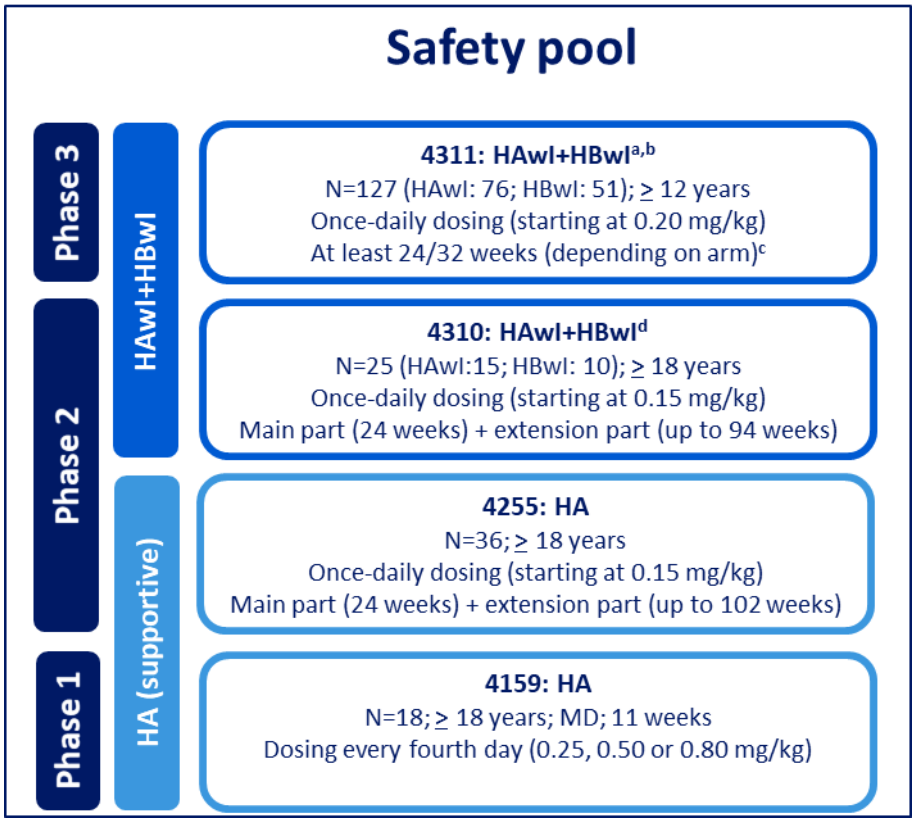
試験別の安全性データの提示に加え、血友病患者を対象とした 4 つの反復投与試験の安全性併合データもコンシズマブの安全性評価に含めた。

安全性データの併合及び併合データ内のグループ化は、以下のように規定した：

- 血友病患者を対象とした、1 回以上コンシズマブの投与を行ったすべての反復投与試験（4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験）から構成される安全性併合データ：コンシズマブによる予防治療の全体的な安全性評価を補足し、潜在的な安全性シグナルを検出する可能性を高めるため。試験データを併合することにより安全性の問題を看過することがないように、併合データ内の試験間での一貫性も評価した。
- 血友病の分類別（インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者、インヒビターを保有する血友病 A 患者、インヒビターを保有する血友病 B 患者、インヒビターを保有しない血友病 A 患者）：対象疾患間の潜在的な安全性プロファイルの違いを検出し、インヒビターを保有する患者の併合集団（4310 試験及び 4311 試験）及び 2 つの対象疾患（インヒビターを保有する血友病 A 患者及びインヒビターを保有する血友病 B 患者）間におけるコンシズマブの安全性を評価するため。インヒビターを保有しない血友病 A 患者からの安全性データ（4159 試験及び 4255 試験）はグループ化され、補足的データとして含めた。

併合データの安全性評価に寄与する試験の概要を図 2.7.4.1-1 に示す。

図 2.7.4.1-1　　安全性併合データに寄与する試験の概要



Notes: [a]21 patients from trial 4310. All patients from trial 4310 were transferred to trial 4311 before the treatment pause; [b]Patients randomised to on demand treatment who have been exposed to at least one dose of concizumab following the main part of the trial, contribute to the pooled safety evaluation; [c]Up until the primary analysis cut-off (PACO), defined as when all patients on no PPX (arm 1) had completed the 24-week visit (or withdrawn) and all patients on concizumab PPX (arm 2) had completed the 32-week visit (or withdrawn), see Section 2.7.4.1.1.5.5. [d]Patients randomised to on demand treatment in the main part, who have been exposed to at least one dose of concizumab in the extension part of the trial, contribute to the pooled safety evaluation. Further details on exposure to concizumab are available in Section 2.7.4.1.2.
Abbreviations: HA: haemophilia A, HAwI: haemophilia A with inhibitors; HBwI: haemophilia B with inhibitors; MD: multiple dose; N: number of patients exposed to at least one dose of concizumab

第 2 相試験の 4310 試験から第 3 相試験の 4311 試験に移行した 21 例の被験者は安全性併合データでは 1 回のみ計上される。治療群の被験者の内訳及びベースライン特性は、4310 試験及び 4311 試験の主要パートの後に治療法に変更があったかどうかに関わらず、最初に組み入れられた試験におけるベースラインのデータに基づいている（2.7.4.1.3 項）。

安全性併合データに含まれるこれらの試験は、各血友病の分類〔インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者（4310 試験及び 4311 試験）及びインヒビターを保有しない血友病 A（4159 試験及び 4255 試験）〕に対する試験対象集団（選択／除外基準）は全体的に同様であるのに対し、投与方法及び投与期間を含む試験デザインの特徴は、試験間で明らかに違いがある（表 2.7.4.1-1）。

安全性併合データを構成する各試験の対照群は、出血時治療（4310 試験及び 4311 試験）及びプラセボ（4159 試験）では性質が異なることから、併合しなかった。また、出血時治療から延長パートでコンシズマブによる予防治療に切り替えた被験者がいるため被験者間及び被験者内比較の混合は避けるべきであることから、コンシズマブによる治療群の併合した結果と各試験からのプラセボ又は出血時治療群のデータの比較は行っていない。本概要では、各試験の結果は治療群別に要約し（2.7.4.1.1.5.2

項に示したとおり）、詳細は各試験の治験総括報告書に示した（表 2.7.4.2-1）。安全性の併合データに基づく有害事象を発現した被験者の割合は医学的観点から評価された。

試験間で安全性情報の収集の基準及び一部の評価の実施時期の違いがあるため、すべての安全性パラメータが安全性併合データに基づいて評価されたわけではない。バイタルサイン（収縮期血圧及び拡張期血圧、脈拍）、心電図及び体重は試験別に示す（各試験の治験総括報告書に基づく）。検査機関、測定方法及び試料採取頻度は試験間で異なり結果を併合することが困難であったことから、選択した凝固パラメータ及び抗薬物抗体を除き、臨床検査評価も試験別に示す（各試験の治験総括報告書に基づく）。

2.7.4.1.1.5.4　サブグループにおける安全性

ICH M4E（R2）ガイドライン[13]に従い、コンシズマブの安全性は内因性民族的要因及び外因性民族的要因により定義される以下のサブグループにおいても評価された。

内因性民族的要因

- 血友病の分類〔インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者、インヒビターを保有する血友病 A 患者、インヒビターを保有する血友病 B 患者、インヒビターを保有しない血友病 A 患者（2.7.4.1.1.5.3 項で述べたとおり本概要を通じて提示される）〕
- ベースラインの年齢グループ〔青年（12～17 歳）又は成人（18 歳以上）〕。ただし、コンシズマブの投与を受けた 65 歳以上の被験者は 4 例しかいなかったことから、高齢者（65 歳以上）の年齢グループは成人グループに組み入れた。
- 人種（白人、黒人／アフリカ系アメリカ人、アジア人又はその他）
- 民族（ヒスパニック／ラテン系又は非ヒスパニック／非ラテン系）
- ベースラインの肝機能〔正常：アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が基準値上限の 1.5 倍未満）、又は ALT 又は AST の高値：ALT 又は AST が基準値上限の 1.5 倍以上〕
- ベースラインの腎機能〔正常推算糸球体濾過量（eGFR）（90 mL/min/1.73 m^2 以上）又は eGFR の低値（90 mL/min/1.73 m^2 未満）、慢性腎臓病疫学共同研究（CKD-EPI）の推算式に基づき、Kidney Disease: Improving Global Outcomes（KDIGO）の分類（2012 年）により定義〕
- ベースラインの血栓塞栓リスク（血栓塞栓リスク因子の有無）

外因性民族的要因

- 国（米国対米国以外）

サブグループにおける全体的な安全性の評価は有害事象に基づき行う。内因性民族的要因に基づく評価は 2.7.4.5.1 項に、外因性民族的要因に基づく評価は 2.7.4.5.2 項に示す。

コンシズマブの有効性と安全性の検討を行い、日本人被験者がコンシズマブの投与を受けた国際共同試験（4255 試験、4310 試験及び 4311 試験）については、日本人集団と全集団の安全性の一貫性を評価するため、試験別に日本人集団と全集団の安全性データを比較した。なお、両集団間の安全性の一

貫性に関する検討は、記述統計量に基づいて行った（2.7.4.5.3 項）。日本人集団の図表は付録 2.7.4.7.7 に示す。

2.7.4.1.1.5.5　統計手法

解析対象集団及び観察期間

本概要の表、図及び一覧表（TFL）に基づくすべての安全性評価は、治験薬投与を 1 回以上受けたすべての被験者を含む安全性解析対象集団に基づいて行った。これは人口統計学的特性及びベースライン特性を含む安全性併合データの評価及び試験ごとの評価に適用された。各試験における評価データへの寄与は以下のとおり。

4311 試験

4311 試験の主要解析の cut-off 時点までの安全性の結果を含めた。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来院 9/9a を完了（又は中止）し、コンシズマブによる予防治療群（治療群 2）のすべての被験者が来院 10a を完了（又は中止）した時点と定義した。本試験の主要期間は、出血時治療群（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）、コンシズマブによる予防治療群（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）の治験参加を完了した時点で終了とした。

4311 試験からのデータに基づく安全性評価は、on-treatment（OT）解析データセット及び最初の投与方法で投与された期間のデータを除く on-treatment（OTexIR）解析データセットの 2 つの解析データセットを定義した。OTexIR 解析データセットは、本試験におけるコンシズマブによる治療の再開後の新しい投与方法で投与を受けている期間の安全性の評価を可能にするために、試験期間全体（OT 期間）に加えて追加された。

OT 及び OTexIR 解析データセットの定義を以下に示す。

- On-treatment（OT）解析データセット：この解析データセットは、コンシズマブの投与方法に関係なく、出血時治療又はコンシズマブによる治療を受けた被験者における OT 期間全体を表し、治療の一時中断前のデータ（コンシズマブの最終投与から 7 週間の追跡調査期間を含む）ならびに治療の一時中断後のデータを含む。
- 最初の投与方法で投与された期間のデータを除く on-treatment（OTexIR）解析データセット：この解析データセットは治療再開後の OT 期間、被験者が出血時治療を受けている又は新しいコンシズマブの投与方法に従って投与を受けている期間のデータを含む。

OT 解析データセットは事象関連エンドポイント／観察項目（血栓塞栓性事象の発現件数、過敏症反応の発現件数、注射部位反応の発現件数、抗コンシズマブ抗体陽性の被験者数及び有害事象の発現件数）の安全性評価に用いられた。OT 解析データセットを用いる意図は、できるだけ多くの安全性データを含めるためである。また、コンシズマブの最初の投与方法及び新しい投与方法間で安全性プロファイルに違いがなかったこともこの安全性評価を支持するものであった（1 件の非致死性血栓塞栓性事象を除く）〔4311 試験（Module 5.3.5.1）Section 12.1～12.2〕。事象関連のエンドポイント／観察項目の観察期間は、死亡、試験の中止日、追跡不能の被験者との最後の連絡日、コンシズマブの投与中止日から 7 週間又は主要解析の cut-off のいずれか最初の日付で終了することとした。

OTexIR 解析データセットは、安全性観察項目のうち臨床検査、バイタルサイン、身体所見、身体測定のすべての評価に用いられ、コンシズマブによる治療の再開後のベースライン来院を潜在的な変化に対する参考として用いる。4311 試験における「ベースライン」の定義については治験総括報告書に示した〔4311 試験（Module 5.3.5.1）Section 9.7.1.1〕。追加の安全性観察項目の観察期間は、死亡、試験の中止日、追跡不能の被験者との最後の連絡日、コンシズマブの投与中止日から 1 日間又は主要解析の cut-off のいずれか最初の日付で終了することとした。

4310 試験、4255 試験及び 4159 試験

第 2 相試験（4310 試験及び 4255 試験）及び第 1 相試験（4159 試験）における「試験治療下で発現した」事象に関連する安全性エンドポイント／観察項目の結果が安全性併合データに含まれた（また、それぞれ試験別に報告された）。

- 4310 試験：コンシズマブの初回投与〔又は出血時治療（エプタコグ アルファによる出血時治療）への無作為割り付け〕から本試験の最終来院〔すなわち、治験薬投与終了後の追跡調査期間の終了時（来院 17）〕までに発現した有害事象。早期に治験薬投与を中止した被験者において延長追跡調査期間が発生した場合の来院 17 以降に発現した有害事象は「試験治療下で発現した」事象とはみなさなかった。
  - 安全性エンドポイント／観察項目の評価に用いた期間は、主要パートにおいては 24 週間〔出血時治療（エプタコグ アルファによる出血時治療）〕又は 24 週間以上（コンシズマブによる予防治療）であり、延長パートにおいては 76 週間以上であった。
- 4255 試験：コンシズマブの初回投与から本試験の最終来院〔すなわち、治験薬投与終了後の追跡調査期間の終了時（来院 17）〕までに発現した有害事象。早期に治験薬投与を中止した被験者において延長追跡調査期間が発生した場合の来院 17 以降に発現した有害事象は「試験治療下で発現した」事象とはみなさなかった。
  - 安全性エンドポイント／観察項目の評価に用いた期間は、主要パートにおいては 24 週間以上であり、延長パートにおいては 76 週間以上であった。
- 4159 試験：コンシズマブの初回投与から本試験の最終来院（来院 18）までに発現した有害事象。

「on-treatment 観察期間」は併合データに含まれるすべての試験において定義されたわけではない。上記のとおり 4310 試験、4255 試験及び 4159 試験からの結果は「試験治療下で発現した」エンドポイント／観察項目に対応する。4311 試験については、「on-treatment 観察期間」は OT 及び OTexIR の 2 つの解析データセットにおいて定義されている。簡略化のため、本概要では「試験治療下で発現した」及び「on-treatment」をまとめて使用する。本項及び 2.7.4.1.1.5.5 項で定義される通り、これらは異なる試験の定義に対応する。

安全性評価に用いた手法

本概要を通じて安全性データは記述統計量により提示した。

有害事象の記述及び評価は有害事象を発現した被験者の割合、有害事象の単位時間あたりの発現件数又は発現件数（いずれか適切な方）、重症度、治験責任医師による治験薬との因果関係の判定及び事象の転帰に焦点をあてた。安全性データの提示において、安全性併合データにおけるコンシズマブ

投与群の有害事象に関する結果の要約では信頼区間も算出された。これは器官別大分類及び血友病の分類別の要約及び基本語〔最も高頻度（5%以上）〕及び血友病の分類別の要約に適用した。信頼区間は 95%信頼区間を用い、有害事象の発現がポアソン分布に従っていると仮定して算出した。

有害事象の表は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）バージョン 17.0～24.1 の器官別大分類及び基本語を用いて作成した。現在の MedDRA バージョン 24.1 を安全性併合データに基づく帳票に用いた。

該当する注目すべき安全性領域については、安全性併合データに対して MedDRA 標準検索式（SMQ）を用いた。適切な SMQ がない場合は、関連する基本語に基づきノボ ノルディスク社が固有の MedDRA 検索式（以下、「NNMQ」）を作成した。SMQ 及び NNMQ の用語一覧は付録 2.7.4.7.6 に添付した。

いくつかの注目すべき安全性領域の中で、事前に定義された事象は、治験実施計画書では特に注目すべき医学的事象（MESI）（第 1 相試験）又は特に注目すべき有害事象（AESI）／追加のデータ収集が必要となる有害事象と定義されていた（第 2 相試験及び第 3 相試験）（2.7.4.1.1.6.2 項）。第 2 相試験及び第 3 相試験と第 1 試験では基準が異なっていたため、本概要の安全性併合データにおける過敏症反応、注射部位反応及び投薬過誤の評価は、MESI 又は AESI として報告されていたかもしくは追加データ収集の対象として報告されていたかではなく、MedDRA 検索に基づいて行った。

個々の安全性重点領域に関連する方法の詳細は、2.7.4.2.2 項で取り上げる各領域の「背景及び方法」の項に提示する。

臨床検査値の評価は、平均プロット、箱ひげ図、散布図及びカテゴリカルサマリー（付録 2.7.4.7.4）に基づいて治験総括報告書及び／又は本概要で評価する。

2.7.4.1.1.6　安全性データの収集

2.7.4.1.1.6.1　前治療及び併用療法ならびに併発疾患

既往歴及び併発疾患に関する情報はスクリーニング時に収集した。

eCRF の血友病の病歴のセクションで報告される血友病に関する情報（血栓塞栓及びインヒビターの家族歴ならびに血友病性関節症の記録を含む）、血友病治療及び出血歴（スクリーニング前 12 ヵ月間）を除き、すべての併発疾患は eCRF の「concomitant illness form」を用いて報告された。

併発疾患及び既往歴に関して収集された情報は、診断名、発現日及び回復日又は継続中（いずれか適切な方）を含んでいた。すべての併発疾患に関する変更は試験中に記録され、臨床的に有意な悪化は有害事象として報告されることとした。

前治療及び併用療法

併用薬剤は、治験薬を除くスクリーニング及び事後調査期間を含む試験期間中に使用したすべての薬剤とした。スクリーニング時及びスクリーニング後に服用した併用薬剤は試験期間中に記録し、解剖治療化学分類（ATC 分類）を用いてコーディングした。各併用薬剤について収集された情報には、少なくとも、併用薬剤の販売名又は一般名、適応症、及び投与開始日と終了日又は継続中（いずれか適切な方）が含まれた。

以下の薬剤は試験期間中の使用を禁止した：

- ヘパリン（各国の慣行に従い、中心静脈ラインポートのヘパリンロックは許可される）

- ビタミン K 拮抗薬
- 直接経口抗凝固薬
- 抗線溶薬（局所使用を除く）。慎重なリスク／ベネフィット評価後、単回全身投与の使用が認められる。
- エミシズマブ（ヘムライブラ）
- アセチルサリチル酸のような非ステロイド性抗炎症薬（3981 試験のみ）
- 活性型プロトロンビン複合体製剤（ファイバ）による在宅治療（4310 試験の来院 2 から来院 16 の期間のみ）

2.7.4.1.1.6.2 有害事象

すべての臨床試験において有害事象は治験責任医師の報告から収集された。有害事象の定義はいずれの試験でも同様であり、医薬品の使用と時間的に関連のある、試験期間中に被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事であり、当該医薬品との因果関係の有無は問わないこととした。有害事象とは、医薬品（治験薬を含む）の使用と時間的に関連のある、あらゆる好ましくない、意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状又は疾病（新たな発現又は悪化）のことである。

治験責任医師は、有害事象に関して以下を評価することとした。

- 重篤性〔非重篤又は重篤（重篤性の基準に合致するものを含む）〕
- 重症度（軽度、中等度又は重度）
- 治験薬との因果関係（あり、可能性あり又はなし）
- 転帰（回復、軽快、回復したが後遺症あり、未回復、死亡又は不明）

各有害事象について、治験責任医師は治験薬に対する処置を以下のカテゴリに従って報告することとした：投与の中断、投与の中止、投与量の減量、投与量の増量、投与量の変更なし、不明又は該当なし。治験薬に対する処置は、治験薬の投与中止、一時的な投与中断又は投与量の減量／増量の 3 つのカテゴリで要約した。治験薬の投与量の変更（減量又は増量）は、治験実施計画書において事前に規定した基準のみに従って行うこととした。

以下に示すいずれかの事象が発現した場合、治験薬の投与を中止することとした：

- 重大な血栓塞栓性事象（AESI）
- 播種性血管内凝固（DIC）の事象
- 血栓性微小血管症（TMA）
- 重度又は重篤な過敏症反応

有害事象の定義に合致するすべての事象を eCRF の「AE form」を用いて報告することとした。新たな情報又は更新情報も eCRF に記録することとした。

以下の事象は有害事象として報告しないこととした：

- 以前から存在していた病状、以前から存在していた病状の予想される日内変動（スクリーニング又は治験薬の投与前に実施された他の治験手順により発見されたものを含む）。
  - 以前から存在していた病状は既往歴／併発疾患として記録する。
- 前もって予定された処置。ただし、処置が予定されていた病状が、被験者が同意書に署名した後、

最初の「治験に関連する手順」開始以降に悪化した場合を除く。

- 出血エピソード。当該事象が生命を脅かす、又は致死性であった場合、もしくは事象と治験薬投与との関連性について合理的な可能性があると治験責任医師が判断する場合（さらに 4311 試験においては、当該被験者において予想されるよりも事象の程度が強い、頻度が高い又は持続時間が長いと治験責任医師が判断する場合）を除く。すべての出血エピソード及び基礎疾患に関連する症状は eCRF 又は eDiary に記録した。

重篤な有害事象

投与状況を問わず、以下のいずれかに該当した場合は「重篤な有害事象」とした：

- 死に至るもの
- 生命を脅かすもの
- 入院又は入院期間の延長が必要であるもの
- 障害・機能不全に陥るもの
- 先天異常を来すもの
- 重要な医学的事象。4255 試験、4310 試験及び 4311 試験においては、他の重篤性の基準に該当しない場合、重要な医学的事象の基準を用いて、以下の有害事象を重篤な有害事象として報告することとした。
  - 治験薬による病原体感染の疑い（4159 試験にも適用）
  - 肝障害のリスク〔ALT 又は AST が基準範囲上限の 3 倍超、かつ総ビリルビンが基準範囲上限の 2 倍超で、その他の原因が存在しない場合（Hy's law）〕

重篤な有害事象については、「AE form」に加え「Safety information form」を作成することにより、補足的な臨床情報を収集した。「Safety information form」に収集される補足情報は、重篤な有害事象に関する叙述（本申請資料に含める）の作成に用いられた。

有害事象又は重篤な有害事象の性質及び因果関係を可能な限り完全に解明するため、治験責任医師には、医学的に妥当な場合あるいはノボ ノルディスク社が要請した場合には、追加の検査及び／又は評価を実施又は手配することにより、有害事象／重篤な有害事象の追跡調査を行うこととした。この追跡調査には、追加の臨床検査又は他の検査、組織病理学的検査、又は他の医療従事者への相談などが含まれた。

試験参加中又は確認されている事後調査期間中に被験者が死亡した場合は、治験責任医師はノボ ノルディスク社に組織病理学検査を含む剖検報告書（実施した場合）の写し 1 部を提出することが求められた。

非重篤な有害事象

重篤な有害事象の定義に該当しない有害事象は、すべて非重篤な有害事象とした。

特に注目すべき有害事象

第 2 相試験及び第 3 相試験では、血栓塞栓性事象が AESI とされ、以下で構成された。

- 血栓塞栓性事象には以下が含まれるが、これらに限定されない：
  - 播種性血管内凝固（DIC）

- 血栓性微小血管症（TMA）
- 心筋梗塞
- 肺塞栓症
- 脳卒中
- 深部静脈血栓症
- その他の臨床的に重要な血栓塞栓性事象及び末梢動脈閉塞

第 1 相試験／臨床薬理試験（3813 試験、3891 試験、3986 試験及び 4159 試験）において、血栓塞栓性事象及び DIC は MESI の別のカテゴリに含まれた。

すべての AESI／MESI は「AE form」に加え「Safety information form」を作成することとした（重篤な有害事象である場合）。AESI／MESI の用語に関係なく、上記の事象が発現した場合は、直ちにコンシズマブの投与を中止することとし、該当する場合エビデンスに基づくガイドライン又は最善の方法に基づき、又は治験責任医師、担当医師又は治療専門チームの判断に基づき治療を開始することとした。

血栓塞栓性事象が疑われる場合は（4311 試験及び実施中の 4307 試験において）、COVID-19 検査を実施することが推奨され、血栓塞栓性事象が診断された場合は、COVID-19 検査を実施しなければならないこととした。

追加のデータ収集が必要な有害事象

治験実施計画書において、追加のデータ収集が必要な特定の事象を定義した。第 2 相試験及び第 3 相試験（4255 試験、4310 試験及び 4311 試験）では、過敏症反応及び注射部位反応が追加のデータ収集が必要な事象として定義された。一方、投薬過誤はノボ ノルディスク社が実施する臨床試験においては常に追加のデータ収集が必要とされている。

追加のデータ収集が必要な有害事象は「AE form」（重篤な有害事象である場合「Safety information form」も）及び事象に関連する特定の情報を収集するための「Specific event form」の両方を用いて報告することとした。事象が重篤か非重篤かに関わらず事前規定された事象について、専用のイベントフォームで追加情報を収集した。追加データ収集は事象の分析を支持することを意図した質問を含む。

追加データ収集フォームが必要な事象に関する詳細は特定の注目すべき安全性領域〔2.7.4.2.2.2 項（過敏症反応）、2.7.4.2.2.3 項（注射部位反応）及び 2.7.4.2.2.4 項（投薬過誤）〕に示す。追加データ収集フォームにおいて収集される情報は各有害事象の評価に用いられ、治験総括報告書の叙述又は一覧に含まれた。第 1 相試験においては、過敏症反応、注射部位反応及び投薬過誤は MESI のカテゴリに含まれた。

副作用の評価

コンシズマブの副作用（ノボ ノルディスク社の判断に基づく）に関連する評価は、2.7.4.2.2.12 項に示す。

2.7.4.1.1.6.3　身体所見

身体所見は、すべての試験において治験実施計画書に従いスクリーニング、無作為割り付け及び治療終了時に確認され、被験者の全身の外観の評価ならびに頭部、耳、眼、鼻、咽喉、頚部、呼吸器系、心血管系、口腔を含む消化器系、筋骨格系、中枢及び末梢神経系ならびに皮膚の検査から構成される。また、身体所見はリンパ節触診も含む。

身体所見は治験責任医師により、「正常」、「異常（臨床的に問題なし）」、「異常（臨床的に問題あり）」又は「不明」として評価される。臨床的に問題のある異常がスクリーニング時に認められた場合には既往歴として記録することとした。試験中に認められた新たな所見又は既存の所見の悪化は有害事象の基準を満たした場合、有害事象として記録することとした。

身体所見の実施時期に関する詳細は各治験総括報告書に記載する（表 2.7.4.2-1）。

2.7.4.1.1.6.4　身体測定、バイタルサイン及び心電図

バイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数及び体温）のベースラインからの変化量はすべての試験で評価された。

身体測定は身長と体重を含む。4255 試験、4310 試験及び 4311 試験では、次の来院までのコンシズマブの投与量を決定するために、体重は来院ごとに測定した。4159 試験では治験薬の各投与量は来院 2（無作為割り付け）時に記録された体重に基づき決定された。

4255 試験、4310 試験及び 4311 試験では、心電図（標準 12 誘導）はスクリーニング時に測定された。4311 試験の治療群 3 に割り当てられた被験者では、4310 試験からのデータを再利用した。4159 試験では、心電図は来院 1（スクリーニング）、来院 2（初回投与後）及び試験終了来院時に測定した。

治験責任医師はバイタルサイン及び心電図の記録を評価し、「正常」又は「異常」に分類し、「異常」であった場合、「異常」の内容を特定し、「臨床的に問題（あり／なし）」を記録する。基準範囲外のバイタルサインは「異常」に分類され、スクリーニング時に治験責任医師により「臨床的に問題あり」と判断された場合、併発疾患として記録することとした。

バイタルサイン及び心電図の評価に関する詳細は各治験総括報告書に記載する（表 2.7.4.2-1）。

2.7.4.1.1.6.5　臨床検査

血友病患者を対象としたすべての反復投与試験において、標準的な臨床検査パラメータ（血液学的検査、血液生化学的検査及び凝固関連パラメータ）及び抗コンシズマブ抗体が測定された（表 2.7.4.1-3）。他の臨床薬理試験（血友病患者及び健康被験者を対象とした単回投与及び反復投与試験）で行われた臨床検査の評価に関しては表 2.7.4.2-1 に示す。

表 2.7.4.1-3　　標準的な臨床検査パラメータの概略

Clinical laboratory parameters
Haematology: Erythrocytes, haemoglobin, leucocytes, thrombocytes (platelets), differential leucocytes count (lymphocytes, monocytes, neutrophils, eosinophils and basophiles) **Biochemistry and other laboratory parameters:** alkaline phosphatase, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), bilirubin (total), gamma-glutamyl transferase (GGT), albumin, creatinine, C-reactive protein (CRP), anti-concizumab antibodies, IgE antibodies[a], estimated glomerular filtration rate (eGFR) test[b] **Coagulation parameters:** Antithrombin (plasma), D-dimer, prothrombin fragments 1 + 2 (plasma), fibrinogen, activated partial thromboplastin time (aPTT; sec.), prothrombin time (sec.; INR), total TFPI

Notes: [a]No routine samples were taken for IgE antibodies. Samples for IgE antibodies were taken on suspicion of acute severe hypersensitivity, if applicable (for details, see Integrated summary of immunogenicity [M 5.3.5.3])
[b]Calculated by the central laboratory based on the creatinine value using the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation. Urinalysis (pH, glucose, protein, bilirubin, by dipstick) and assessment of coagulation factors (Factor VIII/IX activity) was also evaluated at screening (trials 4311, 4310 and 4255) or throughout the trial (4159), but will not be addressed in this summary (see the individual clinical trial reports for details; 表 2.7.4.2-1).
Abbreviations: INR: international normalisation ratio; TFPI: tissue factor pathway inhibitor.

血友病患者を対象とした 4 つの試験（4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験）においては、血液学的検査、凝固関連パラメータ、血液生化学的検査及び尿検査に関連する大部分の測定用の試料は評価が予定されている来院時の投与前に採取した。すべての治験実施施設間及び実施国間で標準化するため、試験で規定している大部分の臨床検査評価〔血液学的検査及び尿検査（4310 試験では一部の凝固関連パラメータも）を除く〕は、中央検査機関又は専用の検査機関にて行った。治験責任医師は、被験者の通常診療に関連する検査（有害事象の診断及び治療など）では、治験実施施設の臨床検査室を使用することができることとした。試験実施中、中央検査機関は治験責任医師に臨床検査結果を継続的に提供することとした。基準範囲外の臨床検査値については、治験責任医師はその値に臨床的に問題があるか否かを判定し、臨床的に問題のある異常所見はいずれも有害事象として報告することとした。重度肝毒性の基準である Hy's law（ALT 又は AST が基準範囲上限の 3 倍超、かつ総ビリルビンが基準範囲上限の 2 倍超）を除き、どのような閾値に基づき外れ値を有害事象として報告するべきかの規定はなかった。スクリーニング又はベースライン評価時に認められた臨床的に問題のある異常所見については、治験責任医師は被験者の医療記録にコメントし、これを「concomitant illness/medical history form」に記録することとした（2.7.4.1.1.6.1 項）。

2.7.4.1.1.6.6　　免疫原性評価

抗コンシズマブ抗体の評価は、すべての試験において事前に規定した来院時に定期的に行った。試料は投与前に採取することとし、このため被験者は採血前に治験薬の注射をしないこととした。過敏症反応又は免疫関連事象等の臨床的徴候がみられた場合、抗薬物抗体評価のための追加の採血が行われた。4255 試験、4310 試験及び 4311 試験において試験終了来院時に測定可能な結合能を有する抗薬物抗体が検出された場合、被験者は試験終了来院後にさらに抗薬物抗体の事後調査来院を行う可能性があった。

コンシズマブに対する結合抗体の評価は専門の検査機関で実施し、中和抗体の評価はノボ ノルディスク社で実施した。

2.7.4.1.1.6.7　テクニカルな苦情

試験実施中、治験薬に関連するすべてのテクニカルな苦情を収集し、「Technical complaint form」を用いてノボ ノルディスク社へ報告することとした。テクニカルな苦情とは、製品（薬剤又は医療機器）の不具合に関するあらゆるコミュニケーションである。テクニカルな苦情は有害事象を伴う場合もあるが、有害事象そのものではない。治験責任医師は、テクニカルな苦情が有害事象又は重篤な有害事象に関連するか否かを評価した。

テクニカルな苦情の例：

- 治験薬の物理的又は化学的な外観の異常（変色、粒子、異物混入等）
- ラベルを含む包装資材の異常
- 医療機器に関連する異常（例：注射メカニズム、用量設定メカニズム、注入ボタン、又はペン型注入器や注射針との結合部分）
- コンシズマブの酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）に関する問題（例：不確実な結果）（4311 試験のみ）

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1　試験別の被験者の内訳（4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験）

インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者ならびにインヒビターを保有しない血友病 A 患者を対象とした 4 つの反復投与試験に組み入れられた被験者の試験別の概要を、治療及び試験を完了した被験者ならびに治験薬投与を中止した被験者と合わせて表 2.7.4.1-4 に示す。なお、第 2 相試験の 4310 試験から 21 例の被験者が第 3 相試験の 4311 試験（コンシズマブ予防治療 治療群 3）に移行して治療を継続した〔4311 試験（Module 5.3.5.1）Table 10-1〕。

全体として、治療を完了した被験者の割合は高く、有害事象により治療を中止した被験者は少なかった（2.7.4.2.1.4.1 項）。4311 試験において、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）のうち 19 例（16.7%）が治験薬投与を中止した。このうちの多く（19 例中 11 例）が「その他」の理由により治験薬投与を中止し、5 例が有害事象によりコンシズマブによる予防治療を中止した（2.7.4.2.1.4 項）。治験薬投与を中止した被験者のうち 15 例が治療の再開前に中止した〔4311 試験（Module 5.3.5.1）TFL Table 14.2.2 及び Section 10.1.1〕。

治療を完了した被験者は、4311 試験において無作為割り付けされた治療又は割り当てられた治験薬投与を完了した、すなわち治験薬投与終了来院前もしくは 24 又は 32 週（治療群によって異なる）の来院前に治験薬投与を中止しなかった被験者と定義した〔主要解析の cut-off、2.7.4.1.1.5.5 項に定義を記載〕。

選択基準、除外基準及び治験薬の中止基準の詳細は Module 5 の各試験の治験総括報告書に示した。主な選択基準及び除外基準ならびに治験薬の中止基準を 2.7.4.1.3.1 項に要約する。治験薬投与の中止に至った有害事象、治験薬投与の一時中止に至った有害事象、治験薬の増量又は減量に至った有害事象は 2.7.4.2.1.4.1 項に示す。

被験者の内訳の詳細は各試験の治験総括報告書に示した〔4311 試験（Module 5.3.5.1）Section 10.1、4255 試験 延長パート（Module 5.3.5.2）Section 10.1、4310 試験 延長パート（Module 5.3.5.1）Section 10.1、4159 試験（Module 5.3.4.2）Section 10.1〕。

表 2.7.4.1-4　　試験別の被験者の内訳の概要（4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験）

Trial ID	**4311**		**4310**			**4255**		**4159[b]**	
Treatment	Concizumab (arms 2-4)	No PPX (arm 1)	Concizumab	No PPX	Concizumab	Concizumab	Concizumab	Concizumab	Placebo
Time period	32 weeks	24 weeks	Main	Main	Main+extension	Main	Main+extension	End-of-trial	End-of-trial
Exposed patients	114	19	17	9	25	36	36	18	6
Patients completing treatment	96 (84.2%)[a]	14 (73.7%)[a]	17 (100%)	8 (88.9%)	22 (88.0%)	32 (88.9%)	30 (83.3%)	18 (100%)	6 (100%)
Patients permanently discontinuing treatment	19 (16.7%)	N/A	0	1 (11.1%)	3 (12.0%)	4 (11.1%)	6 (16.7%)	0	0
Discontinuations due to AE	5 (4.4%)	N/A	0	0	0	0	0	0	0

[a]Randomised/allocated patients who did not discontinue treatment prior to week 24/32 (depending on arm). [b] For trial 4159, end-of-trial corresponds to visit 18 (week 11) (see Table 9-3 [flowchart] in the clinical trial report 表 2.7.4.2-1).

2.7.4.1.2.2　試験別の曝露（4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験）

コンシズマブ又は対照薬（ただし、対照群を含まない 4255 試験は除く）の総曝露は試験別に表 2.7.4.1-5 及び表 2.7.4.1-6 に示す。試験別及び血友病の分類別の曝露は表 2.7.4.1-7 に示す。

4311 試験の主要解析の cut-off 時点で、コンシズマブによる予防治療を受けた（治療群 1～4）127 例（インヒビターを保有する血友病 A 患者 76 例、インヒビターを保有する血友病 B 患者 51 例）の総曝露は 112 人・年であった（表 2.7.4.1-7）。このうち 13 例が試験の延長パートにおいて出血時治療からコンシズマブによる予防治療に切り替えた（9 人・年）。コンシズマブの治療の再開後の新しい投与方法での曝露は 112 例（治療群 1～4）において 90 人・年であった〔4311 試験（Module 5.3.5.1）TFL Table 14.3.1.1.1〕。出血時治療の治療群 1 の被験者における曝露は 12 人・年であった。

表 2.7.4.1-5　試験別のコンシズマブの曝露（4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験）

Trial ID	**4311**	**4310**		**4255**		**4159**
Time period	PACO	Main	Main + extension	Main	Main + extension	End-of-trial[b]
Number of patients exposed	127[a] (HAwI: 76; HBwI: 51)	17 (HAwI: 9; HBwI: 8)	25 (HAwI: 15; HBwI: 10)	36 (all HA)	36 (all HA)	18 (all HA)
Total exposure (PYE)	111.8	11.7	44.8	17.2	68.2	3.8
Exposure by dose	Maintenance dose-level. 0.15 mg/kg: 1 patient 0.20 mg/kg: 72 patients 0.25 mg/kg: 24 patients	0.15 mg/kg: 10.1 PYE. 0.20 mg/kg: 1.6 PYE	0.15 mg/kg: 22.1 PYE. 0.20 mg/kg: 15.7 PYE 0.25 mg/kg: 6.9 PYE	0.15 mg/kg: 10.2 PYE 0.20 mg/kg: 3.4 PYE 0.25 mg/kg: 3.6 PYE	0.15 mg/kg: 30.0 PYE 0.20 mg/kg: 20.6 PYE 0.25 mg/kg: 17.6 PYE	Mean exposure days per patient. 0.25 mg/kg: 12.0 days 0.50 mg/kg: 11.8 days 0.80 mg/kg: 12.0 days

Notes: [a]Exposed to concizumab arms 1−4 at PACO. [b] For trial 4159, end-of-trial corresponds to visit 18 (week 11) (see Table 9-3 [flowchart] in the clinical trial report 表 2.7.4.2-1).

Abbreviations: HA: haemophilia A without inhibitors; HAwI: haemophilia A with inhibitors; HBwI: haemophilia B with inhibitors; PACO: primary analysis cut-off; PYE: patient years of exposure.

表 2.7.4.1-6　試験別の対照薬の曝露（4311 試験、4310 試験及び 4159 試験）

Trial ID	**4311**	**4310**	**4159**
Time period	Main	Main	End-of-trial
Comparator	No PPX	No PPX	Placebo
Number of patients	19 (HAwI: 9; HBwI: 10)	9 (HAwI: 7; HBwI: 2)	6 (all HA)
Exposure	12 PYE in total	3.9 PYE in total	12.0 mean exposure days per patient

Notes: For trial 4159, end-of-trial corresponds to visit 18 (week 11) (see Table 9-3 [flowchart] in the clinical trial report 表 2.7.4.2-1).

Abbreviations: HA: haemophilia A without inhibitors; HAwI: haemophilia A with inhibitors; HBwI: haemophilia B with inhibitors; PPX: prophylaxis; PYE: patient years of exposure.

試験別の曝露の詳細は各試験の治験総括報告書に示した〔4311 試験（Module 5.3.5.1）Section 10.3、4255 試験 延長パート（Module 5.3.5.2）Section 10.3、4310 試験 延長パート（Module 5.3.5.1）Section 10.3、4159 試験（Module 5.3.4.2）Section 12.1〕。試験の主な特徴は表 2.7.4.1-1 又は各試験の臨床試験概要（Module 2.7.6）に示す。

血友病の分類別の日本人被験者における曝露（4311 試験）は付録 2.7.4.7.7、Table 1～Table 3、Listing 14、及び 2.7.4.5.3 項に示す。4310 試験及び 4255 試験で曝露を受けた日本人被験者の一覧は、各試験の治験総括報告書に示した〔4310 試験 主要パート（Module 5.3.5.1）Appendix 16.2.4、Listing 16.2.4.1、4255 試験 主要パート（Module 5.3.5.2）Appendix 16.2.4、Listing 16.2.4.1〕。[redacted]で始まる被験者 ID が日本人被験者を表す。

2.7.4.1.2.3　血友病の分類別の曝露－安全性併合データ

4 つの反復投与試験〔4311 試験（主要解析の cut-off まで）、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験〕においてコンシズマブによる予防治療を受けた被験者数を安全性併合データならびに試験別（曝露人年を含む）及び血友病の分類別に表 2.7.4.1-7 に示す。

4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験において、185 例のインヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者ならびにインヒビターを保有しない血友病 A 患者がコンシズマブの投与を受け、総曝露は 228.6 人・年であった。インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者を対象とした第 3 相ピボタル試験（4311 試験）が総曝露の大部分を占めていた（111.8 人・年）。ただし、第 2 相試験（4255 試験及び 4310 試験）は延長パートのデータも含むため、曝露期間の平均値は第 2 相試験のほうが長い（表 2.7.4.1-7）。なお、4310 試験からの被験者の多く（21 例）が 4311 試験に移行して治療を継続したため、これら 2 つの試験の被験者数の合計は、同一被験者を 1 回のみ計上した総被験者数よりも多くなる。

コンシズマブの総曝露期間を併合データならびに試験及び血友病の分類別に表 2.7.4.1-8 に示す。コンシズマブの臨床開発プログラムを通じて、併合した集団のうち 148 例（80%）が 6 ヵ月以上のコンシズマブの投与を受け、この長さは概ね 4311 試験、4310 試験及び 4255 試験の主要パートの期間に相当する。148 例のうち、90 例が 12 ヵ月以上のコンシズマブの投与を受け、45 例が 24 ヵ月以上の投与を受けた（表 2.7.4.1-8）。

4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験の安全性併合データにおける血友病の分類別の総曝露に関する詳細は、年齢グループ、人種及び民族別に 2.7.4.1.2.3.1 項に示し、他の内因性民族的要因別（肝機能及び腎機能）に 2.7.4.5.1 項に示した。米国人集団における曝露は 2.7.4.5.2.1 項に示す。4311 試験、4310 試験及び 4255 試験の各試験の日本人被験者における曝露に関する詳細は 2.7.4.5.3 項に示す。

コンシズマブによる予防治療の投与方法及び用量調整の基準の違いにより、血友病患者を対象とした 4 つの反復投与試験を通じた用量別の総曝露期間を直接比較する意義は薄いと考えられる。用量別の曝露は試験別に 2.7.4.1.2.2 項に示した。

表 2.7.4.1-7　試験別及び血友病の分類別のコンシズマブの総曝露－安全性解析対象集団－on-treatment 観察期間－4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験

	Trial 4159	Trial 4255	Trial 4310		Trial 4311		Total*
	HA	HA	HAwI	HBwI	HAwI	HBwI	HA+HAwI+HBwI
Patient years of exposure							
N	18	36	15	10	76	51	185
Total	3.8	68.2	26.8	18.0	64.5	47.3	228.6
Median	0.2	2.2	1.8	1.9	0.8	0.9	0.9
P25 ; P75	0.2 ; 0.2	1.8 ; 2.3	1.6 ; 2.0	1.7 ; 2.2	0.6 ; 1.2	0.6 ; 1.3	0.6 ; 1.8
Mean (SD)	0.2 (0.003)	1.9 (0.742)	1.8 (0.249)	1.8 (0.455)	0.8 (0.388)	0.9 (0.486)	1.2 (0.946)
Min ; Max	0.2 ; 0.2	0.0 ; 2.5	1.4 ; 2.2	0.7 ; 2.2	0.1 ; 1.6	0.1 ; 1.7	0.0 ; 3.9

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of patients, P25/P75 is the 25th/75th percentile, SD: standard deviation, Min: minimum, Max: maximum.
* Patients continuing from trial 4310 (phase 2) into trial 4311 (phase 3) will only count once in the total column with the total exposure in the two trials combined. Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis dataset is used.

表 2.7.4.1-8　コンシズマブの曝露－期間別－試験別及び血友病の分類別－安全性解析対象集団－on-treatment 観察期間－4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験

	Trial 4159	Trial 4255	Trial 4310		Trial 4311		Total*
	HA	HA	HAwI	HBwI	HAwI	HBwI	HA+HAwI+HBwI
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
N in SAS	18	36	15	10	76	51	185
Duration interval (months)							
0 to <3	18 (100.0)	4 (11.1)	0	0	5 (6.6)	6 (11.8)	31 (16.8)
3 to <6	0	0	0	0	5 (6.6)	5 (9.8)	6 (3.2)
6 to <12	0	1 (2.8)	0	1 (10.0)	40 (52.6)	16 (31.4)	58 (31.4)
12 to <18	0	3 (8.3)	2 (13.3)	1 (10.0)	24 (31.6)	15 (29.4)	35 (18.9)
18 to <24	0	2 (5.6)	9 (60.0)	4 (40.0)	2 (2.6)	9 (17.6)	10 (5.4)
24 to <30	0	25 (69.4)	4 (26.7)	4 (40.0)	0	0	28 (15.1)
>= 30	0	1 (2.8)	0	0	0	0	17 (9.2)

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of patients, %: percentage of patients.
* Patients continuing from trial 4310 (phase 2) into trial 4311 (phase 3) will only count once in the total column with the total exposure in the two trials combined. Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis dataset is used.

2.7.4.1.2.3.1　血友病の分類ならびに人口統計学的特性及びベースライン特性別の曝露

安全性併合データの曝露を、血友病の分類及び人口統計学的特性サブグループ別（年齢、人種及び民族）に表 2.7.4.1-9 に示す。2.7.4.1.3.3 項に示す通り、これらの結果は試験対象集団の人口統計学的特性を反映していた。最も曝露に寄与したのは、インヒビターを保有する血友病 B 患者及びインヒビターを保有しない血友病 A よりも、インヒビターを保有する血友病 A であった。

その他のサブグループ別曝露は、付録 2.7.4.7.5、Table 11 及び Table 10（肝機能及び腎機能別）、付録 2.7.4.7.3、Table 10（ベースラインにおける血栓塞栓リスク因子別）、付録 2.7.4.7.1、Table 9〔米国人対非米国人（安全性併合データの血友病の分類別）〕に示し、それぞれ 2.7.4.5.1.4～2.7.4.5.1.5 項、2.7.4.5.1.6 項及び 2.7.4.5.2.1 項で説明する。日本人集団における曝露（4311 試験、4310 試験及び 4255 試験）は 2.7.4.5.3 項に示す。

安全性併合データにおいて、最も多くの曝露に寄与したのは 18 歳以上の被験者（191.5 人・年）であり、試験の年齢に基づく選択基準を反映していた。曝露の約 16%（228.6 人・年のうち 37.1 人・年）は 12～17 歳（青年）の被験者によるものだった。成人集団（18 歳以上）のうち、65 歳以上（高齢者）の被験者 4 例がコンシズマブの投与を受け、総曝露は 4.8 人・年（曝露全体の 2.1%）であった（付録 2.7.4.7.1、Table 10）。人種及び民族のサブグループ別の曝露は 4 つの試験が国際共同試験として行われたことを反映していた（表 2.7.4.1-9）。インヒビターを保有しない血友病 A 患者を対象とした試験に青年被験者が組み入れられていなかったことを除き、インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者及びインヒビターを保有しない血友病 A 患者において曝露の状況は同様であった。

表 2.7.4.1-9　サブグループ及び血友病の分類別の総曝露－HA+HAwI+HBwI－安全性解析対象集団－4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験

	HA			HAwI			HBwI			HAwI + HBwI			Total		
	N	(%)	PYE	N	(%)	PYE	N	(%)	PYE	N	(%)	PYE	N	(%)	PYE
Total	54	(100.0)	72.0	78	(100.0)	91.3	53	(100.0)	65.2	131	(100.0)	156.6	185	(100.0)	228.6
Age group															
Adolescents (12-17 years)	0			22	(28.2)	20.2	20	(37.7)	16.9	42	(32.1)	37.1	42	(22.7)	37.1
Adults (>= 18 years)	54	(100.0)	72.0	56	(71.8)	71.2	33	(62.3)	48.3	89	(67.9)	119.5	143	(77.3)	191.5
Race															
American Indian or Alaska Native	0			1	(1.3)	0.6	2	(3.8)	0.7	3	(2.3)	1.4	3	(1.6)	1.4
Asian	10	(18.5)	15.8	21	(26.9)	26.6	15	(28.3)	16.1	36	(27.5)	42.6	46	(24.9)	58.5
Black or African American	1	(1.9)	0.2	7	(9.0)	5.8	2	(3.8)	2.1	9	(6.9)	7.9	10	(5.4)	8.1
White	38	(70.4)	46.9	49	(62.8)	58.4	29	(54.7)	42.9	78	(59.5)	101.3	116	(62.7)	148.2
Not Reported	3	(5.6)	7.0	0			5	(9.4)	3.4	5	(3.8)	3.4	8	(4.3)	10.4
Other	2	(3.7)	2.0	0			0			0			2	(1.1)	2.0
Ethnicity															
Hispanic or Latino	5	(9.3)	7.5	1	(1.3)	0.6	5	(9.4)	3.1	6	(4.6)	3.8	11	(5.9)	11.3
Not Hispanic or Latino	46	(85.2)	57.5	77	(98.7)	90.7	44	(83.0)	59.7	121	(92.4)	150.4	167	(90.3)	207.9
Not Reported	3	(5.6)	7.0	0			4	(7.5)	2.4	4	(3.1)	2.4	7	(3.8)	9.4

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of patients, %: percentage of patients, PYE: patient years of exposure.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis dataset is used.

2.7.4.1.2.4　その他の臨床薬理試験における曝露

臨床薬理試験（3813 試験、3981 試験及び 3986 試験）においては、コンシズマブの単回投与（静脈内及び皮下）及び反復投与（皮下）が健康被験者及び血友病患者を対象に評価された。コンシズマブの臨床薬理試験の試験デザイン、試験対象集団及び投与量の範囲を表 2.7.4.1-1 に示す。

臨床薬理試験において、31 例の健康被験者（3813 試験：21 例、3981 試験：日本人被験者 6 例、3986 試験：4 例）及びインヒビターを保有しない血友病 A 及び B 患者 18 例（3813 試験）がコンシズマブの投与を受けた。臨床薬理試験において検討された最大曝露量は、コンシズマブ 9.000 μg/kg の静脈内投与であった（3813 試験）。すべての健康被験者及びインヒビターを保有しない血友病 A 及び B 患者が試験を完了した。

試験別及び用量別の曝露の詳細は各試験の治験総括報告書〔3813 試験（Module 5.3.3.1）Section 12.1、3981 試験（Module 5.3.3.1）Section 12.1 及び 3986 試験（Module 5.3.3.1）Section 12.1〕に示す。試験デザインの詳細については各試験の臨床試験概要（Module 2.7.6）に示した。

2.7.4.1.3　試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1　被験者の組み入れ基準

安全性併合データにおいて、すべての結果は安全性解析対象集団に基づいた。解析データセットの詳細は 2.7.4.1.1.5.5 項に示す。

コンシズマブの臨床試験の被験者の組み入れるための選択基準は可能な限り、遺伝子組換え及びヒト血漿由来 VIII/IX 因子製剤の臨床試験に関する EMA ガイドライン[14]及び国際血栓止血学会の凝固因子の薬物動態試験の試験デザイン及び分析に関するガイドライン[15]に概説されている要求事項及び適用される記載に従った。

4310 試験及び 4311 試験は、血友病に対する治療を実施中の、インヒビターの既往の記録を有する、男性先天性血友病 A 又は B（重症度を問わない）患者で、スクリーニング前 24 週間にバイパス製剤による治療を受けた〔この基準は 4311 試験のみ適用。ただし、治療群 3（4310 試験から組み入れられた被験者）は適用外とした〕被験者を組み入れた。同意取得時点で被験者の年齢は、4310 試験では 18 歳以上、4311 試験では 12 歳以上であった。4311 試験においてはスクリーニング時点で被験者の体重は 25 kg 超であった。

4159 試験及び 4255 試験は、同意取得時点で、18 歳以上（4159 試験ではかつ 64 歳以下）で、血友病に対する治療を実施中の、FVIII に対するインヒビターの既往歴がない、中等症型（4159 試験）又は重症型（4255 試験）血友病 A（それぞれ FVIII 活性が 2%以下、1%未満と定義される）患者を組み入れた。4159 試験では、スクリーニング時点の被験者の体重の範囲は 50～100 kg、体容量指数（BMI）の範囲は 18.0～30.0 kg/m^2 であった。

4311 試験、4310 試験及び 4255 試験のすべての被験者でスクリーニング前 24 週間以内に 6 回以上、又は 52 週間に 12 回以上の出血エピソードが認められた。

安全性に関する主な除外基準には以下が含まれる：

- 治験薬及び関連製剤の成分への過敏症を有する又はその疑いがある患者
- 先天性血友病以外の先天性又は後天性凝固障害を有する患者
- 血栓塞栓症の既往を有する。現在血栓塞栓症の臨床的徴候を有する又は治療中もしくは治験責任医

師により血栓塞栓症のリスクが高いと判断される患者

- 4311 試験のみ（治療の一時中断後に設定された）試験に関する手順の開始前 1 ヵ月以内又は試験期間中に計画された大手術
- 治験責任医師が患者を危険にさらす可能性があると判断する障害又は疾患（腎臓、肝臓、炎症及び精神）を有する患者
- 4159 試験及び 4255 試験：スクリーニング時に FVIII に対するインヒビターの既往歴を有する又はナイメゲン法で測定された FVIII に対するインヒビター（中和抗体）を有する（0.6 ベセスダ単位以上）患者

組み入れ基準の詳細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、4310 試験 主要パート（Module 5.3.5.1）Section 9.3、4255 試験 主要パート（Module 5.3.5.1）Section 9.3 及び 4159 試験（Module 5.3.4.2）Section 9.3〕。

2.7.4.1.3.2　試験別の人口統計学的特性（4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験）

4311 試験〔コンシズマブによる予防治療（治療群 2～4）対出血時治療（治療群 1）〕、4310 試験（主要パート：コンシズマブによる予防治療対出血時治療）及び 4159 試験（コンシズマブによる予防治療 0.25、0.5、0.8 mg/kg の用量グループ対プラセボ）の人口統計学的特性（年齢、人種及び民族）は、治療群間で概ね同様であった。

4311 試験には青年（12～17 歳）が組み入れられ、4311 試験及び 4310 試験には高齢者（65 歳以上）が組み入れられたものの、試験を通じて、大部分の被験者の年齢は 18 歳以上 65 歳未満であった。被験者の年齢の平均値の範囲は 28.1 歳（4311 試験）～36.5 歳（4310 試験）であり、4311 試験において青年（12 歳以上）を組み入れたことを反映していた。4 つの試験すべてにおいて、被験者の大部分は白人又はアジア人であった。

安全性併合データを構成する 4 つの試験の被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性を以下に試験別に要約する。試験別のベースライン特性の詳細は各試験の治験総括報告書に記載した〔4311 試験（Module 5.3.5.1）Section 10.2、4310 試験 主要パート（Module 5.3.5.1）Section 10.2、4255 試験 主要パート（Module 5.3.5.1）Section 10.2 及び 4159 試験（Module 5.3.4.2）Section 10.2〕。

日本人被験者を含む国際共同試験の人口統計学的特性及びベースライン特性は Module 2.7.3.3.1.1.2 に要約する。

2.7.4.1.3.2.1　4311 試験－第 3 相試験（主要解析の cut-off まで）－インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者

4311 試験の主要パートの人口統計学的特性及びベースライン特性は最大の解析対象集団（最大の解析対象集団は安全性解析対象集団のすべての被験者を含む）に基づき、2.7.4.1.1.5.5 項で定義された OT 解析データセットを用いた。人口統計学的特性及びその他の特性を、治療の一時中断の前及び後に組み入れられた被験者を分けて表 2.7.4.1-10 に要約する。

試験対象集団は、FVIII 又は FIX に対するインヒビター（0.6 ベセスダ単位以上）の既往の記録を有する男性先天性血友病 A 又は B（重症度を問わない）患者であった。133 例中 53 例が治療の一時中断の後に組み入れられた被験者であった。コンシズマブによる予防治療の治療群 3 に治療の一時中断後

に組み入れられた被験者はいなかった。この点を除くと、全体として治療の一時中断の前及び後で人口統計学的特性及びベースライン特性に違いは認められなかった。80 例（60.2%）がインヒビターを保有する血友病 A 患者、53 例（39.8%）がインヒビターを保有する血友病 B 患者であり、コンシズマブによる予防治療群（治療群 2～4）及び出血時治療（治療群 1）間でこの分布は同様であった（表 2.7.4.1-10）。42 例（31.6%）が青年であった。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）TFL Table 14.1.6〕。

治療の一時中断の前と後に組み入れられた被験者の多く（133 例中 98 例）の前治療は出血時治療であった。前治療を受けていた期間の平均値は予防治療と出血時治療で同様であった〔4311 試験（Module 5.3.5.1）TFL Table 14.1.16～14.1.17〕。

表 2.7.4.1-10　人口統計学的特性及びベースライン特性－治療の一時中断前及び後に組み入れられた被験者－HAwI+HBwI－OT－最大の解析対象集団－4311 試験

	No PPX	Concizumab PPX			
	Arm 1	Arm 2	Arm 3	Arm 4	Total
Subjects enrolled before the pause					
N	13	28	21	18	80
Haemophilia subtype, N (%)					
HAwI	6 (46.2)	17 (60.7)	13 (61.9)	7 (38.9)	43 (53.8)
HBwI	7 (53.8)	11 (39.3)	8 (38.1)	11 (61.1)	37 (46.3)
Age (years), mean (SD)[a]	34.2 (19.4)	26.5 (14.9)	37.9 (12.0)	30.1 (16.5)	31.5 (15.8)
BMI (kg/m^2), mean (SD)	23.6 (6.0)	23.5 (6.3)	24.8 (4.8)	24.5 (6.6)	24.1 (5.9)
Age group[a], N (%)					
12-17 years	4 (30.8)	14 (50.0)	0	5 (27.8)	23 (28.8)
18-64 years	8 (61.5)	14 (50.0)	21 (100)	12 (66.7)	55 (68.8)
≥ 65 years	1 (7.7)	0	0	1 (5.6)	2 (2.5)
Race[a], N (%)					
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0	0
Asian	3 (23.1)	14 (50.0)	4 (19.0)	6 (33.3)	27 (33.8)
Black or African American	1 (7.7)	3 (10.7)	0	1 (5.6)	5 (6.3)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0	0
White	7 (53.8)	9 (32.1)	17 (81.0)	10 (55.6)	43 (53.8)
Not Reported	2 (15.4)	2 (7.1)	0	1 (5.6)	5 (6.3)
Subjects enrolled after the pause					
N	6	5	0	42	53
Haemophilia subtype, N (%)					
HAwI	3 (50.0)	1 (20.0)	0	33 (78.6)	37 (69.8)
HBwI	3 (50.0)	4 (80.0)	0	9 (21.4)	16 (30.2)
Age (years), mean (SD)[a]	28.3 (13.6)	16.2 (3.6)	0	26.6 (11.6)	25.8 (11.6)
BMI (kg/m^2), mean (SD)	23.7 (6.9)	26.3 (7.9)	0	23.0 (5.0)	23.4 (5.5)
Age group[a], N (%)					
12-17 years	2 (33.3)	4 (80.0)	0	13 (31.0)	19 (35.8)
18-64 years	4 (66.7)	1 (20.0)	0	29 (69.0)	34 (64.2)
≥ 65 years	0	0	0	0	0
Race[a], N (%)					
American Indian or Alaska Native	1 (16.7)	1 (20.0)	0	1 (2.4)	3 (5.7)
Asian	3 (50.0)	0	0	7 (16.7)	10 (18.9)
Black or African American	0	1 (20.0)	0	3 (7.1)	4 (7.5)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0	0
White	2 (33.3)	3 (60.0)	0	30 (71.4)	35 (66.0)
Not Reported	0	0	0	1 (2.4)	1 (1.9)

Notes: [a]Baseline is defined as the latest measurement before first dose with new regimen or before randomisation for arm 1.

Abbreviations: BMI: body mass index; FAS: full analysis set; HAwI: haemophilia A with inhibitors; HBwI: haemophilia B with inhibitors; N (%): number and percentage of patients; OT: on-treatment; PPX: prophylaxis; SD: standard deviation

2.7.4.1.3.2.2　4310 試験－第 2 相試験－インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者

4310 試験の主要パートの人口統計学的特性及びベースライン特性は、治験総括報告書〔4310 試験 主要パート（Module 5.3.5.1）Section 9.7.2〕で定義された通り、最大の解析対象集団に基づく。4310 試験において最大の解析対象集団と安全性解析対象集団は同一であった。4310 試験（主要パート）の試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性を表 2.7.4.1-11 に要約する。試験全体（主要パート及び延長パート）の人口統計学的特性及びベースライン特性は 4310 試験 延長パート（Module 5.3.5.1）Section 10.2 に示した。

試験対象集団は、FVIII 又は FIX に対する高い力価のインヒビター（5 ベセスダ単位以上）の既往の記録を有する男性先天性血友病 A 又は B（重症度を問わない）患者であった。被験者の多く（61.5%）がインヒビターを保有する血友病 A 患者であり、コンシズマブによる予防治療群及び出血時治療群間でこの分布は同様であった（表 2.7.4.1-11）。すべての被験者は 18～64 歳の年齢グループに分類された。ベースラインにおける年齢、身長、体重及び BMI の分布はコンシズマブによる予防治療群及び出血時治療群（エプタコグ アルファ）間で同様であった。

各治療群で 2 例がスクリーニングの 1 年以内に予防治療を受けていたことを除き、すべての被験者の前治療は出血時治療であった。前治療を受けていた期間の平均値は 2 つの治療群で同様であった。

人口統計学的特性及びその他のベースライン特性の詳細は治験総括報告書（主要パート及び延長パート）の Section 10.2 に示した（表 2.7.4.2-1）。

表 2.7.4.1-11　人口統計学的特性及びベースライン特性－HAwI+HBwI－最大の解析対象集団－4310 試験

	No PPX	Concizumab PPX	Total
N	9	17	26
Haemophilia subtype, N (%)	9	17	26
HAwI	7 (77.8)	9 (52.9)	16 (61.5)
HBwI	2 (22.2)	8 (47.1)	10 (38.5)
Age (years), mean (SD)	41.1 (15.0)	34.1 (11.1)	36.5 (12.7)
BMI (kg/m^2), mean (SD)	24.4 (4.5)	24.1 (4.2)	24.2 (4.2)
Age group, N (%)			
18-64 years	9 (100.0%)	17 (100.0%)	26 (100.0%)
Race, N (%)	9	17	26
Asian	4 (44.4)	2 (11.8)	6 (23.1)
White	5 (55.6)	15 (88.2)	20 (76.9)

Abbreviations: BMI: body mass index; FAS: full analysis set; HAwI: haemophilia A with inhibitors; HBwI: haemophilia B with inhibitors; N (%): number and percentage of patients; SD: standard deviation

2.7.4.1.3.2.3　4255 試験－第 2 相試験－インヒビターを保有しない血友病 A 患者

4255 試験の主要及び延長パートの人口統計学的特性及びベースライン特性は、治験総括報告書〔4255 試験 延長パート（Module 5.3.5.2）Section 9.7.1.1〕で定義された通り、最大の解析対象集団に基づく。4255 試験において最大の解析対象集団は安全性解析対象集団と同一であった。4255 試験の試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性を表 2.7.4.1-12 に要約する。

試験対象集団は、インヒビターを保有しない、ベースラインの FVIII 活性が 1%以下の男性先天性血友病 A 患者であった。ベースラインの FVIII 活性〔平均値（標準偏差）〕は 0.05 IU/mL（0.11）であった〔4255 試験 主要パート（Module 5.3.5.2）TFL Table 14.1.6〕。すべての被験者の年齢は 18 歳以上であり、2 例（5.6%）が 65 歳以上であった（表 2.7.4.1-12）。

大部分の被験者（86.1%）はスクリーニングの 1 年以内に予防治療を受けており、スクリーニングの 12 ヵ月以内に予防治療及び出血時治療の両方を受けた被験者もいた。

人口統計学的特性及びその他のベースライン特性の詳細は治験総括報告書（主要パート及び延長パート）の Section 10.2 に示した（表 2.7.4.2-1）。

表 2.7.4.1-12　人口統計学的特性及びベースライン特性－HA－最大の解析対象集団－4255 試験

	Total
N	36
Age (years), mean (SD)	36.9 (12.9)
Age group, N (%)	36
18-64 years	34 (94.4)
From 65-84 years	2 (5.6)
BMI (kg/m^2), mean (SD)	24.9 (5.1)
Race, N (%)	36
Asian	8 (22.2)
White	24 (66.7)
Other	1 (2.8)
NA	3 (8.3)

Abbreviations: BMI: body mass index; FAS: full analysis set; HA: haemophilia A without inhibitors; NA: not available; N (%): number and percentage of patients; SD: standard deviation

2.7.4.1.3.2.4　4159 試験－第 1 相試験－インヒビターを保有しない血友病 A 患者

4159 試験の人口統計学的特性及びベースライン特性は、治験総括報告書〔4159 試験（Module 5.3.4.2）Section 9.7.2〕で定義された通り、最大の解析対象集団に基づく。4159 試験において最大の解析対象集団は安全性解析対象集団と同一であった。4159 試験の試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性を表 2.7.4.1-13 に要約する。

試験対象集団は、インヒビターを保有しない、ベースラインの FVIII 活性が 2%以下の男性先天性血友病 A 患者であった。すべての被験者は 18～64 歳の年齢グループに分類された（表 2.7.4.1-13）。ベースラインにおける年齢、身長及び BMI の分布はコンシズマブによる用量グループ間で同様であったが、低用量（0.25 mg/kg）から高用量（0.80 mg/kg）にかけて体重の平均値が低くなる傾向があった。

すべての被験者の前治療は出血時治療であった。

人口統計学的特性及びその他のベースライン特性の詳細は治験総括報告書の Section 10.2 に示した（表 2.7.4.2-1）。

表 2.7.4.1-13　人口統計学的特性及びベースライン特性－HA－最大の解析対象集団－4159 試験

	Placebo	Concizumab PPX			
		0.25 mg/kg	0.5 mg/kg	0.8 mg/kg	Total
N	6	6	6	6	24
Age (years), mean (SD)[a]	34.2 (6.9)	37.8 (9.9)	32.8 (9.3)	31.5 (12.5)	34.1 (9.5)
Age group, N (%)					
18-64 years	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	24 (100.0%)
BMI (kg/m^2), mean (SD)	22.7 (3.41)	25.7 (2.28)	25.1 (3.51)	22.0 (3.02)	23.9 (3.29)
Race, N (%)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	24 (100.0)
Asian	1 (16.7)	1 (16.7)	-	1 (16.7)	3 (12.5)
Black or African American	-	-	-	1 (16.7)	1 (4.2)
White	5 (83.3)	5 (83.3)	6 (100.0)	3 (50.0)	19 (79.2)
Other	-	-	-	1 (16.7)	1 (4.2)

Abbreviations: BMI: body mass index; FAS: full analysis set; HA: haemophilia A without inhibitors; N (%): number and percentage of patients; PPX: prophylaxis; SD: standard deviation

2.7.4.1.3.3　血友病の分類別の特性－安全性併合データ

安全性併合データにおける人口統計学的特性及びベースライン特性は、安全性解析対象集団に基づき、on-treatment 観察期間を用いた。4311 試験からの結果は、コンシズマブの投与方法に関わらず投与を受けたすべての被験者を含む OT 解析データセットに基づく（2.7.4.1.1.5.5 項）。

安全性併合データを構成する 4 つの反復投与試験でコンシズマブの投与を受けた被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性は血友病の分類別に表 2.7.4.1-14 に要約した。第 2 相試験の 4310 試験から第 3 相試験の 4311 試験に移行した 21 例の被験者は安全性併合データでは 1 回のみ計上される。治療群の被験者の内訳及びベースライン特性は、最初に組み入れられた試験におけるベースラインのデータに基づいている。

安全性併合データの人口統計学的特性及びベースライン特性は試験別の結果（2.7.4.1.3.2 項）と同様であり、全体として血友病の分類を通じて同様であった（表 2.7.4.1-14）。

併合データセットにおいて、スクリーニング時点における年齢〔平均値（標準偏差）〕は 31.3 歳（14.0）であった。ベースラインにおいて、被験者の大部分が 18～64 歳（78.8%）又は 12～17 歳（21.2%）であった。成人の年齢グループの 4 例（2.0%）が 65～84 歳（高齢者）であった。ベースラインにおいて BMI〔平均値（標準偏差）〕は 24.0 kg/m^2（5.3）であった（付録 2.7.4.7.1、Table 2）。人種の分布は国際共同試験の試験対象集団を反映しており、多くの被験者が白人（62.6%）又はアジア人（25.3%）であった。全体で、ヒスパニック／ラテン系に分類された被験者は 5.6%であった（表 2.7.4.1-14）。

全体として、インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者を併合したデータにおける人口統計学的特性及びベースライン特性は併合データ全体と同様であった。しかし、4311 試験においては 12 歳以上の被験者を組み入れていたため、青年被験者 42 例はすべてインヒビターを保有する血友病 A 又は B 患者であった（表 2.7.4.1-14）。インヒビターを保有する血友病 B 患者の集団の年齢が若かった〔平均値（標準偏差）：26.4 歳（13.2）〕ことを除き、インヒビターを保有する血友病 A 患者及びインヒビターを保有する血友病 B 患者間に人口統計学的特性（残りの年齢グループ、民族、人種）及びベースライン特性（身長、体重及び BMI）に明らかな違いは認められなかった（付録 2.7.4.7.1、Table 2）。

インヒビターを保有しない血友病 A 患者を併合したデータにおいて、4255 試験においてコンシズマブの投与を受けたすべての被験者が 18 歳以上であった。インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者の併合データと比較すると、インヒビターを保有しない血友病 A 患者においては白人の割合が高く（71.7%対 58.7%）、アジア人の割合は低かった（18.3%対 28.3%）。その他の人口統計学的特性及びベースライン特性はインヒビターを保有しない血友病 A 患者の併合データとインヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者の併合データは同程度であった（表 2.7.4.1-14 及び付録 2.7.4.7.1、Table 1）。

表 2.7.4.1-14　人口統計学的特性及びベースライン特性－血友病の分類別－要約－HAwI、HBwI 及び HAwI+HBwI－安全性解析対象集団－4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験

	HA N (%)	HAwI N (%)	HBwI N (%)	HAwI + HBwI N (%)	Total N (%)
Number of patients	60	83	55	138	198
Age group (years)					
Adolescents (12-17 years)	0	22 (26.5)	20 (36.4)	42 (30.4)	42 (21.2)
Adults (>= 18 years)	60 (100.0)	61 (73.5)	35 (63.6)	96 (69.6)	156 (78.8)
Elderly/very elderly (65-84 years)	2 (3.3)	1 (1.2)	1 (1.8)	2 (1.4)	4 (2.0)
Ethnicity					
Hispanic or Latino	5 (8.3)	1 (1.2)	5 (9.1)	6 (4.3)	11 (5.6)
Not Hispanic or Latino	52 (86.7)	81 (97.6)	46 (83.6)	127 (92.0)	179 (90.4)
Not Reported	3 (5.0)	1 (1.2)	4 (7.3)	5 (3.6)	8 (4.0)
Race					
American Indian or Alaska Native	0	1 (1.2)	2 (3.6)	3 (2.2)	3 (1.5)
Asian	11 (18.3)	22 (26.5)	17 (30.9)	39 (28.3)	50 (25.3)
Black or African American	1 (1.7)	7 (8.4)	2 (3.6)	9 (6.5)	10 (5.1)
White	43 (71.7)	52 (62.7)	29 (52.7)	81 (58.7)	124 (62.6)
Not Reported	3 (5.0)	1 (1.2)	5 (9.1)	6 (4.3)	9 (4.5)
Other	2 (3.3)	0	0	0	2 (1.0)

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of patients, %: percentage of patients.
Note: information on age, ethnicity and race are according to local regulations. All arms are included from the trials with multiple arms.

2.7.4.1.3.4　その他の臨床薬理試験における人口統計学的特性

臨床薬理試験の試験対象集団の人口統計学的特性及びベースライン特性は Module 2.7.2.1.3.1 に示した。試験デザインについては Module 2.7.6 に示した。

2.7.4.1.3.5　既往歴及び併発疾患ならびに併用薬剤

既往歴及び併発疾患はスクリーニング時に記録され、MedDRA の分類を用いてコード化された（2.7.4.1.1.6.1 項）。

安全性併合データの既往歴、併発疾患及び併用薬剤に関する情報は安全性解析対象集団に基づき、on-treatment 観察期間を用いた。4311 試験からの結果は、コンシズマブの投与方法に関わらず投与を受けたすべての被験者を含む OT 解析データセットに基づく（2.7.4.1.1.5.5 項）。

全体的に、安全性併合データの試験集団の既往歴及び併発疾患は、その患者集団が血友病を有し、それに伴う臨床的転帰を有することを反映していた。全体的に、血友病の分類を通じて、報告された既往歴、併発疾患及び併用薬剤のパターンは同様であり、安全性併合データと一貫していた。安全性併合データ及び血友病の分類別の既往歴、併発疾患及び併用薬剤の要約を以下に示す。

併用薬剤は ATC 分類別に付録 2.7.4.7.1、Table 3 に要約した。既往歴及び併発疾患は器官別大分類及び基本語別に付録 2.7.4.7.1、Table 4～Table 5 に要約した。

試験別（4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験）の既往歴、併発疾患及び併用薬剤に関する情報は各試験の治験総括報告書に示した〔4311 試験（Module 5.3.5.1）Section 10.2、4310 試験 主要パート（Module 5.3.5.1）Section 10.2、4255 試験 主要パート（Module 5.3.5.1）Section 10.2 及び 4159 試験（Module 5.3.4.2）Section 10.2.4〕。その他の臨床薬理試験についても、各試験の治験総括報告書に示した〔3813 試験（Module 5.3.3.1）Section 10.4.5 及び 10.4.6、3981 試験（Module 5.3.3.1）Section 10.4、3986 試験（Module 5.3.3.1）Section 10.4〕。

2.7.4.1.3.5.1　既往歴

安全性併合データにおいて、スクリーニング時点で 90 例（45.5%）が既往歴を有していた。最も高頻度で（10%以上）報告された既往歴は以下の器官別大分類に分類されるものであった。

- 「感染症および寄生虫症」（21.7%）、主に C 型肝炎（17.2%）に基づく
- 「外科および内科処置」（14.6%）

インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者を併合したデータ、インヒビターを保有しない血友病 A 患者を併合したデータにおいても、スクリーニング時点で最も高頻度で（10%以上）報告された既往歴（器官別大分類別）は安全性併合データ全体と一貫していた（付録 2.7.4.7.1、Table 4）。

インヒビターを保有する血友病 A 患者 32 例（38.6%）及びインヒビターを保有する血友病 B 患者 22 例（40.0%）が既往歴を有していた。報告された既往歴の全体的なパターン及び既往歴を報告した被験者の割合は、C 型肝炎を除き、インヒビターを保有する血友病 A 患者及びインヒビターを保有する血友病 B 患者間で同様であった。C 型肝炎を既往歴として報告した被験者の割合は、インヒビターを保有する血友病 B 患者〔4 例（7.3%）〕のほうがインヒビターを保有する血友病 A 患者〔15 例（22.9%）〕より低かった。

2.7.4.1.3.5.2　併発疾患

安全性併合データにおいて、スクリーニング時点で 138 例（69.7%）が併発疾患を有していた。最も高頻度に（10%以上）報告された併発疾患は以下の器官別大分類分類されるものであった。

- 「筋骨格系および結合組織障害」（58.1%）、主に血友病性関節症（34.8%）及び関節障害（12.1%）に基づく
- 「血管障害」（15.7%）、主に高血圧（15.2%）に基づく

血友病患者集団で予測されたとおり、器官別大分類の「感染症および寄生虫症」に該当する合併症も高頻度で報告され（12.1%）、主に C 型肝炎〔8 例（4.0%）〕及び慢性 C 型肝炎〔5 例（2.5%）〕、B 型肝炎〔4 例（2.0%）〕、慢性 B 型肝炎〔5 例（2.5%）〕及び HIV 感染〔5 例（2.5%）〕であった。

インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者を併合したデータ、インヒビターを保有しない血友病 A 患者を併合したデータにおいても、スクリーニング時点で最も高頻度で（10%以上）報告された併発疾患（器官別大分類別）は併合データ全体と一貫していた（付録 2.7.4.7.1、Table 5）。

併発疾患を報告した被験者の割合は、インヒビターを保有する血友病 B 患者（70.9%）のほうがインヒビターを保有する血友病 A 患者（59.0%）よりも高く、血友病性関節症を報告した被験者の割合はインヒビターを保有する血友病 B 患者（27.3%）よりインヒビターを保有する血友病 A 患者（36.1%）において高かった。しかし、スクリーニング時点で報告された併発疾患のパターンはインヒビターを保有する血友病 A 患者及びインヒビターを保有する血友病 B 患者間で同様であった。

インヒビターを保有しない血友病 A 患者を併合したデータにおいて報告された併発疾患のパターンは、HIV 感染を除き、安全性併合データ全体及びインヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者を併合したデータと一貫していた。HIV 感染はインヒビターを保有しない血友病 A 患者にのみ少数〔5 例（8.3%）〕スクリーニング時点で報告された。インヒビターを保有しない血友病 A を併合したデータにおいて、スクリーニング時点で併発疾患を報告した被験者の割合は高く（83.3%）、主に上記の最も高頻度で報告された器官別大分類に分類される疾患であった。

2.7.4.1.3.5.3　併用薬剤

安全性併合データにおいて、無作為割り付け時点で 98 例（49.5%）が併用薬剤を報告した。最も高頻度で（10%以上）報告された併用薬剤は ATC 分類の「プロトンポンプ阻害薬」（11.1%）であった。

インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者を併合したデータ、インヒビターを保有しない血友病 A 患者を併合したデータにおいても、最も高頻度で（10%以上）報告された併用薬剤（ATC 分類）は安全性併合データ全体と一貫していた（付録 2.7.4.7.1、Table 3）。

無作為割り付け時点で報告された併用薬剤の全体的なパターンは、インヒビターを保有する血友病 A 患者及びインヒビターを保有する血友病 B 患者間で同様であった。併用薬剤を報告した被験者の割合は、インヒビターを保有する血友病 A 患者（36.1%）のほうがインヒビターを保有する血友病 B 患者（70.9%）よりも低く、これは主に ATC 分類の「プロトンポンプ阻害薬」を使用している薬剤として報告した頻度がインヒビターを保有する血友病 B 患者で高かったことによるものだった（インヒビターを保有する血友病 A 患者：4.8%、インヒビターを保有する血友病 B 患者：21.8%）。

インヒビターを保有しない血友病 A 患者を併合したデータとインヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者を併合したデータにおいて報告された併用薬剤の割合は同様であった。血友病の分類別の併合データ間で報告された併用薬剤のパターンに明らかな違いは認められなかった。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.1.1.5.5 項に定義した通り、有害事象は安全性解析対象集団に基づき、on-treatment 観察期間（特に特定しない限り）を用いて評価した。

各試験において収集された安全性データの詳細な評価は Module 5 の各試験の治験総括報告書の Section 12 に示した（表 2.7.4.2-1）。

表 2.7.4.2-1 各治験総括報告書への参照先

Trial	Hyperlink	Description
4311	Trial 4311 (M5.3.5.1)	Phase 3: prospective, multicentre, open label clinical trial with 4 arms (2 randomised [2:1 to concizumab PPX or no PPX] and 2 non-randomised arms) aimed to evaluate the effect and safety of daily concizumab PPX administered s.c. in patients with HAwI and HBwI (at PACO).
4310	Trial 4310 main part (M5.3.5.1) Trial 4310 extension part (M5.3.5.1)	Phase 2: interventional multi-national, multicentre, randomised (2:1 to concizumab PPX or eptacog alfa on-demand treatment [no PPX]), open-label, controlled, efficacy and safety trial of concizumab 0.15 mg/kg (with potential dose escalation to 0.20 and 0.25 mg/kg) administered daily s.c. in patients with HAwI and HBwI (76−118 week treatment period) .
4255	Trial 4255 main part (M5.3.5.2) Trial 4255 extension part (M5.3.5.2)	Phase 2: interventional, multi-national, multicentre, single-arm, open-label, efficacy and safety trial of concizumab 0.15 mg/kg (with potential dose escalation to 0.20 and 0.25 mg/kg) administered daily s.c. in patients with HA (76−118 week treatment period).
4159	Trial 4159 (M5.3.4.2)	Phase 1b: multinational, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose (0.25, 0.5, and 0.8 mg/kg every fourth day), dose-escalation trial in patients with HA.
3986	Trial 3986 (M5.3.3.1)	Phase 1: multi-centre, open-labelled, multiple-dosing phase 1 trial aiming to assess safety, PK and PD of concizumab in healthy subjects.[a]
3981	Trial 3981 (M5.3.3.1)	Phase 1: randomised, double-blind, placebo-controlled, single-centre, single-dose trial with the main aim to assess the PK of s.c. administered concizumab in healthy male Japanese subjects.
3813	Trial 3813 (M5.3.3.1)	Phase 1: multi-centre, randomised, placebo-controlled, double-blind, single-dose, dose-escalation safety trial assessing concizumab administered as single i.v. and s.c. doses to healthy subjects and patients with severe HA and HB.

Notes: [a]Due to premature termination of the trial, patients with haemophilia were not exposed to concizumab (for details, refer to clinical trial report, Section 9.1).
Abbreviations: HA: haemophilia A without inhibitors; HAwI/HBwI: haemophilia A or B with inhibitors; PACO: primary analysis cut-off (defined as when all patients in arm 1 had completed visit 9/9a (or withdrawn) and all patients in arm 2 had completed visit 10a (or withdrawn), See Section 2.7.4.1.1.5.5); PACO: primary analysis cut-off; PK: pharmacokinetics; PPX: prophylaxis; s.c.: subcutaneously.

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.1.1 試験別の有害事象（4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験）

本項では、データの併合により安全性の問題を見落とすことがないように、安全性併合データを構成する 4 つの試験（4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験）について試験別の評価を行った。

- 一貫性については、コンシズマブによる予防治療の安全性の試験を通じた比較は、4310 試験及び 4255 試験については主要パート及びコンシズマブの用量グループの併合データ、4311 試験については主要解析の cut-off までのコンシズマブの予防治療を受けた治療群 1～4 の併合データに焦点をあてる。
- 4310 試験及び 4255 試験の延長パートにおけるコンシズマブによる予防治療の安全性プロファイルは別途記載し、主要パートと延長パート間の一貫性を評価する。
- 4311 試験については、主要解析の cut-off までの治療間比較（コンシズマブによる予防治療対出血時治療）をコンシズマブによる予防治療（治療群 2～4）と出血時治療（治療群 1）の比較に基づき行う（2.7.4.1.1.5.2 項）。

4 つの反復投与試験の有害事象の概要を図 2.7.4.2-1 に示す。

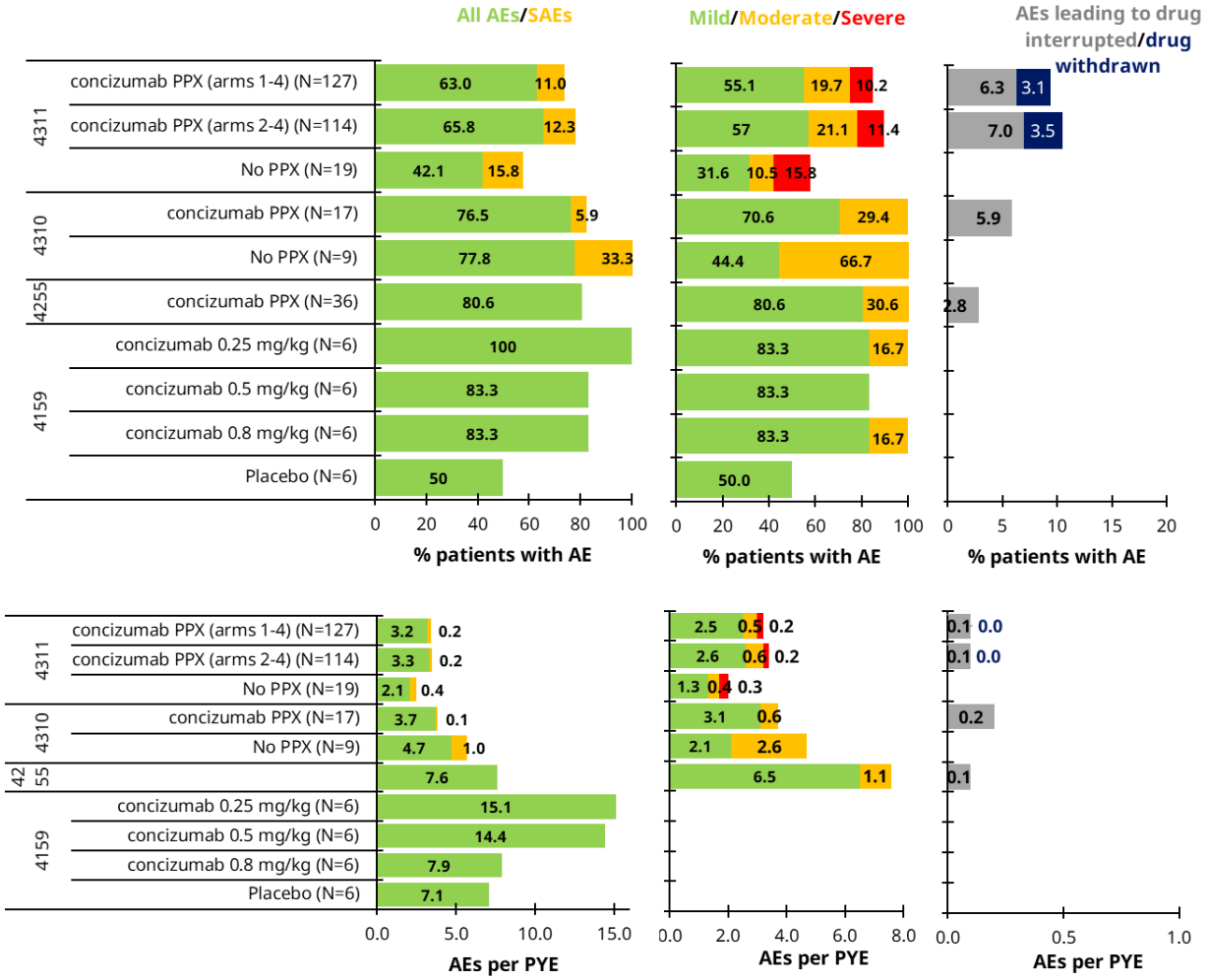
全体的に、有害事象の単位時間あたりの発現件数はコンシズマブによる予防治療群と出血時治療（非予防治療）群間で同様だった。有害事象の単位時間あたりの発現件数は、第 3 相試験（4311 試験）においては、出血時治療（治療群 1）に対してコンシズマブによる予防治療（治療群 2～4）においてわずかに多く、第 2 相試験（4310 試験、主要パート）においては、出血時治療に対してコンシズマブによる予防治療においてわずかに少なかった。試験別の比較的よくみられる有害事象については 2.7.4.2.1.1.1.1～2.7.4.2.1.1.1.4 項に示した。

コンシズマブによる治療を受けた被験者の有害事象の単位時間あたりの発現件数は 4311 試験（治療群 1～4）と 4310 試験は同程度であり、4255 試験では多かった。これは、主に 4255 試験において複数の器官別大分類にわたりより多くの非重篤な有害事象が報告されたことによるものであった。

第 1 相試験（4159 試験）において、最も低いの 2 用量での有害事象の単位時間あたりの発現件数（0.25 mg/kg：6 例で 19 件、0.5 mg/kg：5 例で 18 件）は、最高用量（0.8 mg/kg：5 例で 10 件）の約 2 倍であった。しかし、0.8 mg/kg 用量グループにおける有害事象の単位時間あたりの発現件数（7.9 件／人・年）はプラセボ（7.1 件／人・年）と同様であり、有害事象の発現件数の観点から明らかな用量依存性は認められなかった。重要なことは、4159 試験においては重篤な有害事象は報告されておらず、大部分の有害事象〔56 件中 54 件（18 例）〕の重症度は軽度であった。なお、4159 試験では有害事象ごとの単位時間あたりの発現件数は提示していない〔4159 試験（Module 5.3.4.2）TFL 14.3.1.1～14.3.1.12〕。

4311 試験、4310 試験及び 4255 試験においてコンシズマブによる予防治療を受けた被験者のうち一時的に治験薬投与を中止した被験者は少なく、その単位時間あたりの発現件数は試験を通じて同様であった。4310 試験、4255 試験及び 4159 試験において有害事象により治験薬投与を中止した被験者はいなかった（図 2.7.4.2-1）。4311 試験において、5 例の被験者が死亡し試験を中止した。コンシズマブによる予防治療群の 4 例の死亡のうち、2 例は on-treatment 観察期間外で報告され、死亡した 4 例で報告されたすべての事象が治験責任医師によりコンシズマブとの因果関係は「なし」と判定された。1 例の死亡は出血時治療の治療群 1 で報告された。死亡については 2.7.4.2.1.2 項に示す。

図 2.7.4.2-1　　治療及び試験別の有害事象の概要〔4311 試験（PACO まで）、4310 試験（主要パート）、4255 試験（主要パート）及び 4159 試験〕－安全性解析対象集団

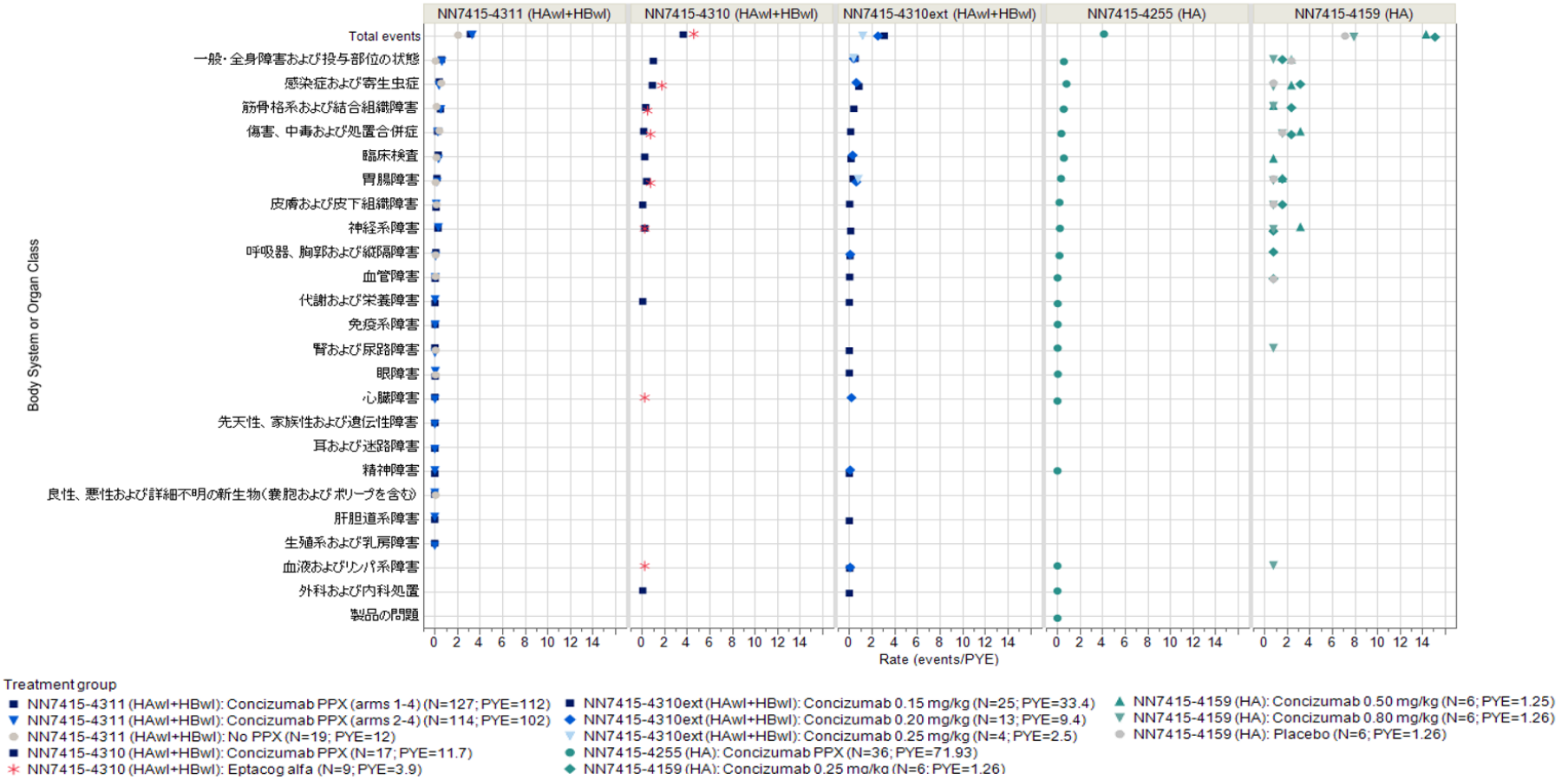


Notes: Trial 4311: data presented up until primary analysis cut-off (PACO) and using the on-treatment analysis data set. Patients on no PPX (arm 1) switched to concizumab PPX (arm 1) after the main part of the trial; Trial 4310: data represents all concizumab dose-levels (‘total’) and eptacog alfa arm during the main period; Trial 4255: data represents all concizumab dose-levels (‘total’) during the main period (there was no comparator arm in trial 4255); Trial 4159: event rates per classification of AEs were not available for trial 4159.
Abbreviations: AE: adverse event; N: number of patients; PPX: prophylaxis; PYE: patient years of exposure; SAE: serious adverse event; SAS: safety analysis set.

器官別大分類別の有害事象の発現パターンは試験間で同様であった（図 2.7.4.2-2）。

安全性併合データを構成する 4 つの反復投与試験の試験別の比較的よくみられる有害事象を基本語別に 2.7.4.2.1.1.1.1～2.7.4.2.1.1.1.4 項に示す。

図 2.7.4.2-2　器官別大分類及び試験別の有害事象〔4311 試験（PACO まで）、4310 試験（主要及び延長パート）、4255 試験（主要及び延長パート）及び 4159 試験〕－安全性解析対象集団



Notes: Figure is sorted in descending order by system organ class based on trial 4311 (concizumab PPX arms 1-4); Trial 4311: data presented up until primary analysis cut-off (PACO) and using the on-treatment analysis data set (see Section 2.7.4.1.1.5.5). Patients on no PPX (arm 1) switched to concizumab PPX (arm 1) after the main part of the trial; Trial 4310: data represents all concizumab dose-levels ('total') and eptacog alfa arm during the main period part and full trial (main and extension part); Trial 4255: data represents all concizumab dose-levels ('total') during the full trial (main and extension part). There was no comparator arm in trial 4255.

Abbreviations: HA: haemophilia A without inhibitors; HAwI: haemophilia A with inhibitors; HBwI: haemophilia B with inhibitors; PPX: prophylaxis; PYE: patient years of exposure

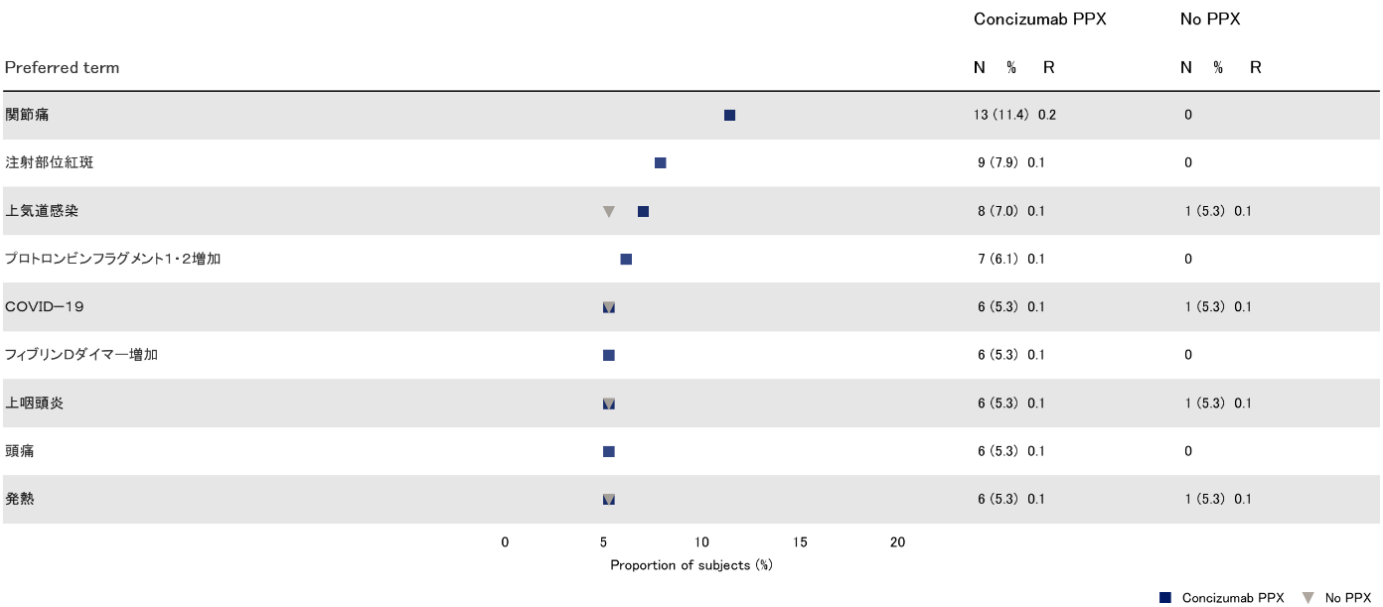
2.7.4.2.1.1.1.1　4311 試験－第 3 相試験（主要解析の cut-off 時点）－インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者

コンシズマブによる予防治療群（治療群 1～4）において、80 例（63.0%）が 356 件の有害事象を報告し、単位時間あたりの発現件数の範囲は 1.7～4.2 件／人・年であった。コンシズマブによる予防治療（治療群 2～4）の単位時間あたりの発現件数は 3.3 件／人・年であり、出血時治療（治療群 1）の 8 例（42.1%）25 件（2.1 件／人・年）と同程度であった。コンシズマブによる予防治療群及び出血時治療群の有害事象の大部分の転帰は「回復」又は「軽快」であった〔4311 試験（Module 5.3.5.1）Table 12-1〕。

分類別（重篤性、重症度、治験薬投与の一時中止及び投与中止）の有害事象の要約を図 2.7.4.2-1 に示す。

コンシズマブによる予防治療（治療群 2～4）において最も高頻度（5%以上）で報告された有害事象は基本語別では、「関節痛」、「注射部位紅斑」、「上気道感染」及び「プロトロンビンフラグメント 1・2 増加」であった（図 2.7.4.2-3）。「COVID-19」、「上気道感染」、「上咽頭炎」及び「発熱」（それぞれの有害事象は 1 例の被験者で報告された）を除き、残りの事象は出血時治療群では報告されなかった。比較的よくみられる有害事象の詳細は 2.7.4.2.1.1.2 項（血友病の分類別）に示す。

図 2.7.4.2-3　有害事象－基本語別－高頻度（5%以上）－summary plot－HAwI+HBwI－on treatment 観察期間－安全性解析対象集団－4311 試験



HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OT: On-treatment, PPX: Prophylaxis, N: number of subjects with adverse event, %: percentage of subjects with adverse event. E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure (E/total exposure time in trial). On-treatment corresponds to the time period where subjects are considered to be affected by on-demand treatment or concizumab treatment. Adverse events with preferred term reported for at least 5% of subjects in concizumab PPX (arms 2-4). Sorted in descending order by preferred term based on the percentage of subjects in concizumab PPX (arms 2-4).
MedDRA version 24.1 used.

4311 試験（主要解析の cut-off まで）の最も高頻度（5%以上）で報告された治験責任医師により治験薬との因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された有害事象を表 2.7.4.2-2 に示す。本試験においてコンシズマブによる予防治療を受けた被験者においてのみ因果関係の判定を行っていることに

留意する必要がある。器官別大分類及び基本語別の因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定されたすべての有害事象は治験総括報告書に示した〔4311 試験（Module 5.3.5.1）TFL Table 14.3.1.5〕。

表 2.7.4.2-2　因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定され高頻度（5%以上）で報告された有害事象－基本語別－HAwI+HBwI－OT－安全性解析対象集団－4311 試験

	Concizumab PPX											
	Arm 1		Arm 2		Arm 3		Arm 4		Arms 2-4		Total	
	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]
N in SAS	13		33		21		60		114		127	
N in SAS and ADS	13(100)		33(100)		21(100)		60(100)		114(100)		127(100)	
PYE	9.3		31.7		24.3		46.4		102.5		111.8	
Total events	1(7.7)	1[0.1]	8(24.2)	14[0.4]	4(19.0)	5[0.2]	20(33.3)	83[1.8]	32(28.1)	102[1.0]	33(26.0)	103[0.9]
一般・全身障害および投与部位の状態	1(7.7)	1[0.1]	4(12.1)	6[0.2]	2(9.5)	2[0.1]	15(25.0)	33[0.7]	21(18.4)	41[0.4]	22(17.3)	42[0.4]
注射部位紅斑	0		1(3.0)	1[0.0]	1(4.8)	1[0.0]	7(11.7)	11[0.2]	9(7.9)	13[0.1]	9(7.1)	13[0.1]
臨床検査	0		1(3.0)	2[0.1]	1(4.8)	2[0.1]	8(13.3)	22[0.5]	10(8.8)	26[0.3]	10(7.9)	26[0.2]
プロトロンビンフラグメント１・２増加	0		1(3.0)	1[0.0]	1(4.8)	2[0.1]	5(8.3)	9[0.2]	7(6.1)	12[0.1]	7(5.5)	12[0.1]
フィブリンＤダイマー増加	0		1(3.0)	1[0.0]	0		5(8.3)	10[0.2]	6(5.3)	11[0.1]	6(4.7)	11[0.1]

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OT: On-treatment.
N: number of patients with adverse event, %: percentage of patients with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure (E/total exposure time in trial), PYE: patient years of exposure, SAS: safety analysis set, ADS: Analysis data set, PPX: Prophylaxis.
On-treatment corresponds to the time period where patients are considered to be affected by on-demand treatment or concizumab treatment.
MedDRA version 24.1 used.

2.7.4.2.1.1.1.2　4310 試験－第 2 相試験－インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者

主要パート（24 週以上）

本試験の主要パート中に、20 例（77%）が 61 件の有害事象（単位時間あたりの発現件数は 3.7 件／人・年）を報告し、コンシズマブによる予防治療の用量 0.15 mg/kg（3.7 件／人・年）及び 0.20 mg/kg（4.1 件／人・年）ならびに出血時治療（エプタコグ アルファによる出血時治療、4.7 件／人・年）間で単位時間あたりの発現件数は同様であった〔4310 試験 主要パート（Module 5.3.5.1）Table 12-1〕。

試験別（4310 試験の主要パート）及び分類別（重篤性、重症度、治験薬投与の一時中止及び投与中止）の有害事象の要約を図 2.7.4.2-1 に示す。

被験者数が少ないため、本試験の主要パートにおいて試験対象集団全体で 2 例以上で報告された有害事象は 5%の閾値に到達した。試験対象集団全体において最も高頻度（5%以上）で報告された有害事象のうち、コンシズマブによる予防治療群のみ（すべて 0.15 mg/kg の用量）で報告された事象は、基本語別で注射部位血腫、上咽頭炎〔それぞれ 3 例（17.6%）〕、プロトロンビン量増加及び頭痛〔それぞれ 2 例（11.8%）〕であった。出血時治療群では挫傷のみが 2 例以上〔3 例（22.2%）〕で報告された。

なお、「プロトロンビン量増加」は「プロトロンビンフラグメント 1・2 増加」に対応することに留意する必要がある。この用語の違いは医師記載事象名「プロトロンビンフラグメント 1・2 増加（elevated prothrombin fragment 1+2）」に対応する基本語が、4310 試験の主要パートの報告が行われていたときに用いられた MedDRA（バージョン 21.0）になかったことによるものである。

最も高頻度（5%以上）で報告された治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された有害事象を表 2.7.4.2-3 に示す。本試験においては、コンシズマブによる予防治療を受けた被験者についてのみ因果関係の判定を行っていることに留意する必要がある。器官別大分類及び基本語別の因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定されたすべての有害事象は治験総括報告書に示した〔4310 試験 主要パート（Module 5.3.5.1）TFL Tables 14.3.1.31 及び 14.3.1.32〕。

表 2.7.4.2-3　因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定され高頻度（5%以上）で報告された有害事象－基本語別－HAwI+HBwI－安全性解析対象集団－4310 試験（主要パート）

SOC/PT	Concizumab PPX 0.15 mg/kg	
	N (%)	E [R]
Number of patients/PYE	17/10.7	
臨床検査		
プロトロンビン量増加 [a]	2 (11.8)	2 [0.2]
フィブリンDダイマー増加	1 (5.9)	1 [0.1]
一般・全身障害および投与部位の状態		
注射部位紅斑	1 (5.9)	1 [0.1]
神経系障害		
頭痛	1 (5.9)	1 [0.1]

Notes: Dose level at time of adverse event is presented. No AEs were evaluated with possible or probable relation to trial product on the 0.20 mg/kg dose-level. No patients were exposed to concizumab 0.25 mg/kg. [a]Two (2) AEs were reported with the reported term “elevated prothrombin fragment 1+2” in 2 patients. As there was no corresponding PT for “elevated prothrombin fragment 1+2” in MedDRA version 21.0 (which was used for the main part of the trial), these AEs were coded as “prothrombin level increased”.

Abbreviations: AE: adverse event; E: number of events; HAwI: haemophilia A with inhibitors; HBwI: haemophilia B with inhibitors; N (%): number and percentage of patients with AE; PPX: prophylaxis; PT: preferred term; PYE: patient years of exposure; [R]: event rate; SOC: system organ class.

試験全体（主要パート及び延長パート、76 週以上）

全体として、4310 試験の試験全体からの結果は主要パートからの結果を支持するものであった〔図 2.7.4.2-1 及び 4310 試験 延長パート（Module 5.3.5.1）Table 12-1〕。

すべての被験者がさらに最長 102 週間のコンシズマブによる予防治療を受けた延長パートを含む試験全体における有害事象の単位時間あたりの発現件数は、4310 試験の主要パートと比較して同様又は少なかった〔22 例（88.0%）131 件（2.9 件／人・年）。

試験全体（主要及び延長パート）において、最も高頻度（5%以上）で報告された治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された有害事象を表 2.7.4.2-4 に示す。器官別大分類及び基本語別の因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定されたすべての有害事象は治験総括報告書に示した〔4310 試験 延長パート（Module 5.3.5.1）TFL Table 14.3.1.17〕。

試験期間全体で最も高頻度（5%以上）で報告された治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された有害事象（表 2.7.4.2-4）は、注射部位紅斑及び頭痛を除き主要パートで認められた有害事象（表 2.7.4.2-3）を含んでいた。

表 2.7.4.2-4　因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定され高頻度（5%以上）で報告された有害事象－基本語別－HAwI+HBwI－安全性解析対象集団－4310 試験（主要パート及び延長パート）

SOC/PT	0.15 mg/kg		0.20 mg/kg		Total	
Number of patients/ (PYE)	N (%) 25/33.4	E [R]	N (%) 13/9.4	E [R]	N (%) 25/45.3	E [R]
臨床検査						
プロトロンビン量増加 [a]	2 (8.0)	2 [0.1]			2 (8.0)	2 [0.0]
プロトロンビンフラグメント１・２増加 [a]			1 (7.7)	1 [0.1]	1 (4.0)	1 [0.0]
フィブリンＤダイマー増加	1 (4.0)	1 [0.0]	1 (7.7)	1 [0.1]	2 (8.0)	2 [0.0]
一般・全身障害および投与部位の状態						
注射部位内出血	2 (8.0)	3 [0.1]			2 (8.0)	3 [0.1]

Notes: [a]During the main part of the trial, 2 AEs were reported with the reported term “elevated prothrombin fragment 1+2” in 2 patients. As there was no corresponding PT for “elevated prothrombin fragment 1+2” in MedDRA version 21.0 (which was used for the main part of the trial), these AEs were coded as “prothrombin level increased”. During the extension part of the trial, there was 1 AE with the reported term ‘prothrombin fragment increased’ in one patient, it was coded as ‘prothrombin fragment 1+2 increased’ using the current MedDRA version 22.1. When the 2 PTs of ‘prothrombin level increased’ and ‘prothrombin fragment 1+2 increased’ are pooled together, the 5% threshold is reached. Dose level at time of AE is presented. No AEs were evaluated with possible or probable relation to trial product in the 0.25 mg/kg dose-level group.
Abbreviations: AE: adverse event; E: number of events; HAwI: haemophilia A with inhibitors; HBwI: haemophilia B with inhibitors; MedDRA: medical dictionary for regulatory activities; N (%): number and percentage of patients with AE; PT: preferred term; PYE: patient years of exposure; [R]: event rate; SOC: system organ class.

延長パートにおいて、4 例の被験者から 8 件の重篤な有害事象が報告された。試験全体（主要及び延長パート）ではコンシズマブによる予防治療を受けた 5 例（20%）に発現しており、単位時間あたりの発現件数は 0.2 件／人・年であった。重篤な有害事象については 2.7.4.2.1.3.1 項に示す。

延長パートにおいて治験薬投与の中止に至った有害事象を発現した被験者はいなかった〔4310 試験 延長パート（Module 5.3.5.1）EOT Table 14.2.1〕。

2.7.4.2.1.1.1.3　4255 試験（インヒビターを保有しない血友病 A）－第 2 相試験

主要パート（24 週以上）

本試験の主要パート中に、29 例（80.6%）が 130 件の有害事象（単位時間あたりの発現件数は 7.6 件／人・年）を報告した。すべての有害事象は非重篤で、重症度は軽度又は中等度であり、大部分の被験者においてコンシズマブとの因果関係は「なし」（72.2%）と判定され、転帰は「回復」（80.6%）であった〔4255 試験 主要パート（Module 5.3.5.2）Table 12-1〕。

すべての用量を通じて最も高頻度（5%以上）で報告された有害事象は基本語別では、上咽頭炎、頭痛、注射部位内出血、フィブリン D ダイマー増加及びプロトロンビン量増加であった。

なお、「プロトロンビン量増加」は「プロトロンビンフラグメント 1・2 増加」に対応することに留意する必要がある。この用語の違いは医師記載事象名「プロトロンビンフラグメント 1・2 増加（elevated prothrombin fragment 1+2）」に対応する基本語が、4255 試験の主要パートの報告が行われていたときに用いられた MedDRA（バージョン 21.0）になかったことによるものである。

最も高頻度（5%以上）で報告された治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された有害事象を表 2.7.4.2-5 に示す。器官別大分類及び基本語別の因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定されたすべての有害事象は治験総括報告書に示した〔4255 試験 主要パート（Module 5.3.5.2）EOT Tables 14.3.1.24 and 14.3.1.25〕。

表 2.7.4.2-5　因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定され高頻度（5%以上）で報告された有害事象－基本語別－HA－安全性解析対象集団－4255 試験（主要パート）

SOC/PT	0.15 mg/kg	0.20 mg/kg	0.25 mg/kg	Total
Number of patients/PYE	N (%)　E [R] 36/13.3	N (%)　E [R] 15/3.0	N (%)　E [R] 8/0.9	N (%)　E [R] 36/17.2
臨床検査				
フィブリンDダイマー増加	3 (8.3)　4 [0.3]	2 (13.3) 2 [0.7]	2 (25.0) 2 [2.2]	7 (19.4) 8 [0.5]
プロトロンビン量増加	3 (8.3)　4 [0.3]	2 (13.3) 2 [0.7]	1 (12.5) 2 [2.2]	6 (16.7) 8 [0.5]
トロンビン・アンチトロンビンＩＩＩ複合体増加	2 (5.6)　3 [0.2]			2 (5.6)　3 [0.2]
一般・全身障害および投与部位の状態				
注射部位内出血	4 (11.1) 7 [0.5]			4 (11.1) 7 [0.4]
注射部位出血	3 (8.3)　3 [0.2]			3 (8.3)　3 [0.2]
注射部位そう痒感	2 (5.6)　2 [0.2]			2 (5.6) 2 [0.1]

Notes: [a]During the main part of the trial, investigators reported 8 AEs in 6 patients with PT 'prothrombin level increased'. As there was no corresponding PT for 'elevated prothrombin fragment 1+2' in MedDRA version 21.0 (which was used for the main part of the trial), these AEs were coded as 'prothrombin level increased'. One (1) AE concerned elevation of prothrombin time and the remaining 7 AEs were increased prothrombin fragments 1+2.
Abbreviations: AE: adverse event; E: number of events; HA: haemophilia A without inhibitors; MedDRA: medical dictionary for regulatory activities; N (%): number and percentage of patients with AE; PT: preferred term; PYE: patient years of exposure; [R]: event rate; SOC: system organ class.

試験全体（主要パート及び延長パート、76 週以上）

全体として、4255 試験全体の結果は主要パートからの結果を支持するものであった〔図 2.7.4.2-1 及び 4255 試験 延長パート（Module 5.3.5.2）Table 12-1〕。

すべての被験者がさらに最長 102 週間のコンシズマブによる予防治療を受けた延長パートを含む試験全体における有害事象の単位時間あたりの発現件数は、4255 試験の主要パートと比較して同様又は少なかった〔33 例で 298 件（4.1 件／人・年）。

試験全体（主要及び延長パート）において、最も高頻度（5%以上）で報告された治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された有害事象を表 2.7.4.2-6 に示す。すべての用量を通じて最も高頻度（5%以上）で報告された治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された有害事象（基本語）は主要パートで認められた有害事象（表 2.7.4.2-5）を含んでいた。

器官別大分類及び基本語別の因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定されたすべての有害事象は治験総括報告書に示した〔4255 試験 延長パート（Module 5.3.5.2）EOT Table 14.3.1.17〕。

表 2.7.4.2-6　因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定され高頻度（5%以上）で報告された有害事象－基本語別－HA－安全性解析対象集団－4255 試験（延長パート）

SOC/PT	0.15 mg/kg	0.20 mg/kg	0.25 mg/kg	Total
	N(%) E [R]	N(%) E [R]	N(%) E [R]	N(%) E [R]
Number of patients/PYE	36/42.8	21/15.3	11/13.9	36/71.9
臨床検査				
フィブリンＤダイマー増加	4 (11.1) 5 [0.1]	3 (14.3) 3 [0.2]	3 (27.3) 4 [0.3]	9 (25.0) 12 [0.2]
プロトロンビン量増加	3 (8.3) 4 [0.1]	2 (9.5) 2 [0.1]	3 (27.3) 6 [0.4]	7 (19.4) 12 [0.2]
プロトロンビンフラグメント１・２		1 (4.8) 1 [0.1]		1 (2.8) 1 [0.0]
トロンビン・アンチトロンビンＩＩＩ複合体増加	2 (5.6) 5 [0.1]			2 (5.6) 5 [0.1]
一般・全身障害および投与部位の状態				
注射部位内出血	5 (13.9) 9 [0.2]			5 (13.9) 9 [0.1]
注射部位出血	3 (8.3) 3 [0.1]			3 (8.3) 3 [0.0]
注射部位血腫	2 (5.6) 3 [0.1]			2 (5.6) 3 [0.1]
注射部位そう痒感	2 (5.6) 2 [0.1]			2 (5.6) 2 [0.0]

Notes: [a]It should be noted that there was no PT term in MedDRA version 21.0 for “increased prothrombin fragment 1+2”. Hence, according to MedDRA 21.0, the AEs reported as increased prothrombin fragment 1+2 have been coded as “prothrombin level increased” during main part of the trial. This issue was corrected in the updated MedDRA version 22.1 which was used for the coding of events reported during extension part of the trial. When the 11 PTs of ‘prothrombin level increased’ and ‘prothrombin fragment 1+2 increased’ are pooled together, the 5% threshold is reached.

Abbreviations: AE: adverse event; E: number of events; HA: haemophilia A without inhibitors; MedDRA: medical dictionary for regulatory activities; N (%): number and percentage of patients with AE; PT: preferred term; PYE: patient years of exposure; [R]: event rate; SOC: system organ class.

4255 試験において、延長パートで 5 例（13.9%）に 5 件の重篤な有害事象が発現した（0.1 件／人・年）。重篤な有害事象については 2.7.4.2.1.3.1 項に示した。

延長パートにおいて治験薬投与の中止に至った有害事象を発現した被験者はいなかった〔4255 試験 延長パート（Module 5.3.5.2）EOT Table 14.2.1〕。

2.7.4.2.1.1.1.4　4159 試験（インヒビターを保有しない血友病 A）－第 1 相試験

4159 試験において最も高頻度で報告された有害事象は頭痛（4 例 6 件）、上咽頭炎（4 例 5 件）及び注射部位紅斑（3 例 3 件）であり、残りの有害事象はすべての治療群を通じて 1 又は 2 例で報告されており、明らかな治療又は用量との関連はみられなかった。

19 例で 56 件報告された有害事象のうち、8 例 13 件は治験責任医師により治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された。13 件すべてが非重篤で、重症度は軽度又は中等度であり、転帰は「回復」であった〔4159 試験（Module 5.3.4.2）Table 12-3〕。これらの事象について頻度及び発現パターンに明らかな用量依存性はみられなかった。治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された有害事象の多くが、器官別大分類「一般・全身障害および投与部位の状態」に含まれるものであり〔各用量群（0.25、0.5 及び 0.8 mg/kg）に 1 件〕、プラセボ群においても報告された（1 例 3 件）〔4159 試験（Module 5.3.4.2）EOT Table 14.3.1.3〕。

重篤な有害事象、死亡又は抗薬物抗体は報告されず、血栓塞栓性事象も試験中に報告されなかった。2 件の特に注目すべき医学的事象（投薬過誤）がコンシズマブ 0.8 mg/kg 投与群及びプラセボ群の各 1 例から報告された（2.7.4.2.2.4 項）。

2.7.4.2.1.1.2　血友病の分類別の有害事象－安全性併合データ

安全性併合データの血友病の分類別の有害事象の概要を表 2.7.4.2-7 に示す。

有害事象を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数は、インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者と比較してインヒビターを保有しない血友病 A 患者において高かった。これは主にインヒビターを保有しない血友病 A 患者において複数の器官別大分類にわたり非重篤な有害事象が多く報告されたことによるものであり、一貫した発現パターンは認められず、特定の事象が多く発現することはなかった（図 2.7.4.2-4）。

血友病の分類を通して、大部分の有害事象が軽度であり、非重篤で、転帰は「回復」であった（表 2.7.4.2-7）。

インヒビターを保有する血友病 B 患者において重篤な有害事象を報告した被験者の割合が高かったが、インヒビターを保有しない血友病 A 患者、インヒビターを保有する血友病 A 患者及びインヒビターを保有する血友病 B 患者間で重篤な有害事象、重度の有害事象の単位時間あたりの発現件数は同様であった。重篤な有害事象については 2.7.4.2.1.3 項に示す。

2 例（1.1%）に 4 件の転帰「死亡」の有害事象（0.0 件／人・年）が報告された。いずれもインヒビターを保有する血友病 B 患者において発現し、治験責任医師によりコンシズマブによる予防治療との因果関係は「なし」と判定された（2.7.4.2.1.2 項）。

治験薬投与の中止に至った有害事象又は治験薬投与の一時中止に至った有害事象を発現した被験者の割合に関して、インヒビターを保有しない血友病 A 患者、インヒビターを保有する血友病 A 患者及びインヒビターを保有する血友病 B 患者間で違いは認められなかった（表 2.7.4.2-7）。

表 2.7.4.2-7　血友病の分類別の有害事象の概要－安全性併合データ－HA、HAwI 及び HBwI－安全性解析対象集団－4159 試験、4310 試験、4255 試験及び 4311 試験

	HA		HAwI		HBwI		HAwI + HBwI		Total	
	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]
N	54		78		53		131		185	
PYE	75.7		91.6		65.6		157.1		232.8	
Total events	49 (90.7)	345 [4.6]	51 (65.4)	262 [2.9]	37 (69.8)	225 [3.4]	88 (67.2)	487 [3.1]	137 (74.1)	832 [3.6]
Serious										
Yes	5 (9.3)	5 [0.1]	6 (7.7)	8 [0.1]	13 (24.5)	19 [0.3]	19 (14.5)	27 [0.2]	24 (13.0)	32 [0.1]
No	49 (90.7)	340 [4.5]	49 (62.8)	254 [2.8]	35 (66.0)	206 [3.1]	84 (64.1)	460 [2.9]	133 (71.9)	800 [3.4]
Severity										
Severe	4 (7.4)	4 [0.1]	5 (6.4)	9 [0.1]	10 (18.9)	14 [0.2]	15 (11.5)	23 [0.1]	19 (10.3)	27 [0.1]
Moderate	18 (33.3)	59 [0.8]	17 (21.8)	55 [0.6]	17 (32.1)	33 [0.5]	34 (26.0)	88 [0.6]	52 (28.1)	147 [0.6]
Mild	47 (87.0)	282 [3.7]	47 (60.3)	198 [2.2]	31 (58.5)	178 [2.7]	78 (59.5)	376 [2.4]	125 (67.6)	658 [2.8]
Relationship to trial product										
Probable	17 (31.5)	52 [0.7]	14 (17.9)	32 [0.3]	14 (26.4)	35 [0.5]	28 (21.4)	67 [0.4]	45 (24.3)	119 [0.5]
Possible	18 (33.3)	32 [0.4]	11 (14.1)	41 [0.4]	8 (15.1)	8 [0.1]	19 (14.5)	49 [0.3]	37 (20.0)	81 [0.3]
Unlikely	48 (88.9)	258 [3.4]	46 (59.0)	187 [2.0]	33 (62.3)	173 [2.6]	79 (60.3)	360 [2.3]	127 (68.6)	618 [2.7]
Missing	2 (3.7)	3 [0.0]	2 (2.6)	2 [0.0]	3 (5.7)	9 [0.1]	5 (3.8)	11 [0.1]	7 (3.8)	14 [0.1]
Outcome										
Fatal	0		0		2 (3.8)	4 [0.1]	2 (1.5)	4 [0.0]	2 (1.1)	4 [0.0]
Not Recovered	14 (25.9)	20 [0.3]	19 (24.4)	45 [0.5]	15 (28.3)	32 [0.5]	34 (26.0)	77 [0.5]	48 (25.9)	97 [0.4]
Recovered with sequelae	0		1 (1.3)	1 [0.0]	1 (1.9)	1 [0.0]	2 (1.5)	2 [0.0]	2 (1.1)	2 [0.0]
Recovering	1 (1.9)	1 [0.0]	5 (6.4)	6 [0.1]	4 (7.5)	6 [0.1]	9 (6.9)	12 [0.1]	10 (5.4)	13 [0.1]
Recovered	49 (90.7)	324 [4.3]	48 (61.5)	210 [2.3]	35 (66.0)	182 [2.8]	83 (63.4)	392 [2.5]	132 (71.4)	716 [3.1]
Unknown	0		0		0		0		0	
Action taken to trial product										
Drug withdrawn	0		1 (1.3)	1 [0.0]	3 (5.7)	3 [0.0]	4 (3.1)	4 [0.0]	4 (2.2)	4 [0.0]
Drug interrupted	3 (5.6)	4 [0.1]	7 (9.0)	9 [0.1]	3 (5.7)	4 [0.1]	10 (7.6)	13 [0.1]	13 (7.0)	17 [0.1]
Dose reduced	2 (3.7)	2 [0.0]	1 (1.3)	3 [0.0]	0		1 (0.8)	3 [0.0]	3 (1.6)	5 [0.0]
Dose increased	0		1 (1.3)	1 [0.0]	1 (1.9)	1 [0.0]	2 (1.5)	2 [0.0]	2 (1.1)	2 [0.0]
Dose not changed	48 (88.9)	313 [4.1]	42 (53.8)	227 [2.5]	33 (62.3)	189 [2.9]	75 (57.3)	416 [2.6]	123 (66.5)	729 [3.1]
Unknown	0		0		0		0		0	
N/A	14 (25.9)	23 [0.3]	10 (12.8)	19 [0.2]	13 (24.5)	19 [0.3]	23 (17.6)	38 [0.2]	37 (20.0)	61 [0.3]

Adverse events on concizumab - overview - by haemophilia type - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	HA			HAwI			HBwI			HAwI + HBwI			Total		
	N (%)	E	[R]	N (%)	E	[R]	N (%)	E	[R]	N (%)	E	[R]	N (%)	E	[R]
Missing	2 (3.7)	3	[0.0]	2 (2.6)	2	[0.0]	3 (5.7)	9	[0.1]	5 (3.8)	11	[0.1]	7 (3.8)	14	[0.1]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.

器官別大分類及び基本語別の比較的よくみられる有害事象（5%以上）

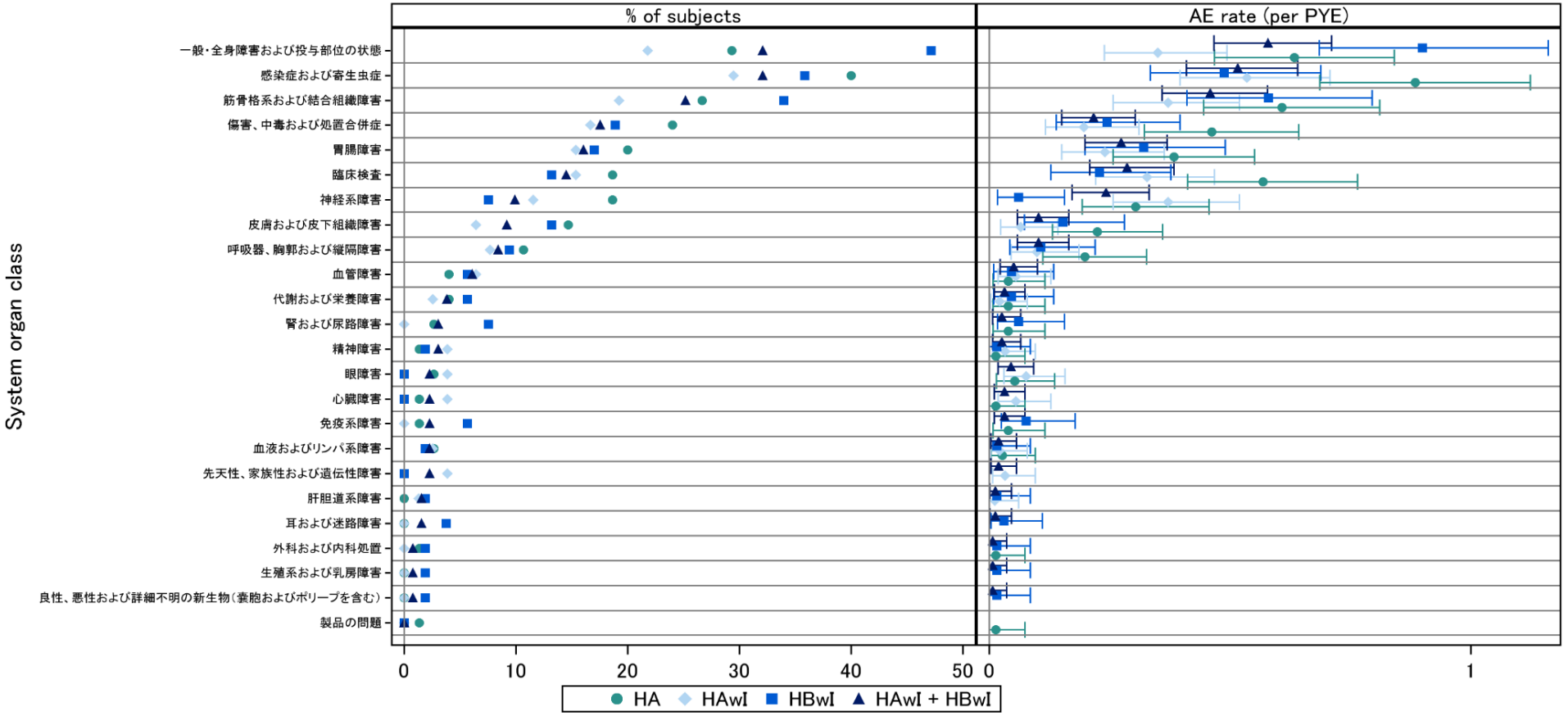
安全性併合データにおける器官別大分類及び基本語別のすべての有害事象を血友病の分類別に付録 2.7.4.7.2、Table 2 に示し、器官別大分類別の単位時間あたりの発現件数（人・年あたり）及び対応する信頼区間を図 2.7.4.2-4 に示す。最も高頻度（いずれかの血友病の分類において 5%以上）で発現した有害事象を器官別大分類及び基本語別に付録 2.7.4.7.2、Table 4 に示す。

全体として、血友病の分類（インヒビターを保有する血友病 A 患者及びインヒビターを保有する血友病 B 患者、インヒビターを保有しない血友病 A 患者）を通して同様の発現パターンが認められた。これは多くの器官別大分類において、5%以上のインヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者の併合グループで報告された器官別大分類に含まれる有害事象の信頼区間と重なっていたことからも支持された（図 2.7.4.2-4）。

併合データにおける器官別大分類別の有害事象の分布は最もよく報告された基本語を反映していた（図 2.7.4.2-4 及び図 2.7.4.2-5）。血友病の分類にわたり最も高頻度（5%以上）に報告された有害事象には血友病患者だけでなく非血友病患者集団でもみられる事象〔器官別大分類「感染症および寄生虫症」（主に上咽頭炎に関する事象）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（主に注射部位紅斑に関する事象）〕、及び血友病に関連した事象〔器官別大分類「筋骨格系および結合組織障害」（主に関節痛に関する事象）〕が含まれた。

器官別大分類「一般・全身障害および投与部位の状態」の事象の単位時間あたりの発現件数にインヒビターを保有する血友病 A 患者とインヒビターを保有する血友病 B 患者間で違いが認められた〔主にインヒビターを保有する血友病 B 患者において非重篤な注射部位反応が多く報告されたことによる（付録 2.7.4.7.2、Table 2、付録 2.7.4.7.3、Listing 13）〕。また、「傷害、中毒および処置合併症」の事象の単位時間あたりの発現件数にインヒビターを保有する血友病 B 患者とインヒビターを保有しない血友病 A 患者間で違いが認められた〔主にインヒビターを保有しない血友病 A 患者において非重篤な挫傷が報告されたことによる。いずれの事象も転帰は「回復」であった（付録 2.7.4.7.2、Table 2 及び Table 10）〕。

図 2.7.4.2-4　コンシズマブ投与群で報告された有害事象－器官別大分類－血友病の分類別－summary plot（95%信頼区間も含む）－HA、HAwI 及び HBwI－4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験



HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, AE: adverse event, PYE: patient years of exposure, MedDRA 24.1. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used. Confidence intervals are based on a Poission distribution. Sorted by descending frequency of number of subjects for HAwI + HBwI.

安全性併合データにおいて最も高頻度（5%以上）に報告された有害事象を血友病の分類別に付録 2.7.4.7.2、Table 4（器官別大分類及び基本語別）及び Figure 5（基本語別）に示す。血友病の分類別に、最も高頻度で報告された有害事象（いずれかの血友病の分類において 5%以上に報告された）の単位時間あたりの発現件数（人・年あたり）及び対応する 95%信頼区間を図 2.7.4.2-5 に示す。

有害事象の発現パターンは血友病患者の集団において予想されるものと考えられ、全体的に、報告された事象の種類及び基本語別の最もよくみられる有害事象は血友病の分類を通して一貫していた（図 2.7.4.2-5）。

最も高頻度で報告されたいくつかの基本語（上咽頭炎及び頭痛を含む）において、血友病の分類間で単位時間あたりの発現件数に違いが認められた（図 2.7.4.2-5）。これらの違いは、主に重症度が軽度及び治験責任医師により因果関係が「なし」と判定された非重篤な事象によるものであった。

安全性併合データにおいて、最も高頻度で報告された有害事象の基本語は上咽頭炎（13%）、関節痛及び頭痛（ともに 10.8%の被験者で報告された）、フィブリン D ダイマー増加（9.2%）、上気道感染（8.6%）及び注射部位紅斑（7.0%）であった（付録 2.7.4.7.2、Table 4）。

インヒビターを保有する血友病 A 患者及びインヒビターを保有する血友病 B 患者の両方のグループにおいて、関節痛は最もよく報告された有害事象であった〔それぞれ 8 例（10.3%）で 14 件、7 例（13.2%）で 12 件〕。これはスクリーニング時点で報告された併発疾患と一貫しており、両方の集団において器官別大分類「筋骨格系および結合組織障害」の併発疾患が最もよく報告されていた（2.7.4.1.3.5.2 項）。ただし、コンシズマブによる予防治療を受けた被験者では、身体所見において筋骨格系の悪化は認められなかった（2.7.4.4.1.2 項）。

関節痛はすべてが非重篤であり、大部分が重症度は軽度又は中等度で、コンシズマブとの因果関係は「なし」と判定された。インヒビターを保有する血友病 A 患者 1 例で報告された 4 件の関節痛（2 件が重度）は、治験責任医師によりコンシズマブとの因果関係が「可能性あり」と判定された。当該被験者はすべての事象から回復し、治験薬に対する処置は行われなかった〔4311 試験（Module 5.3.5.1）Appendix 16.2.7、Listing 16.2.7.1〕。

インヒビターを保有しない血友病 A 患者においては、最もよく報告された基本語は「上咽頭炎」〔15 例（27.8%）26 件〕（付録 2.7.4.7.2、Table 4）で、すべての事象が非重篤で重症度は軽度又は中等度であり、治験責任医師によりコンシズマブとの因果関係は「なし」と判定された。

重症度別の有害事象

重症度別の器官別大分類及び基本語別の有害事象の一覧を付録 2.7.4.7.2、Table 11～Table 13 に示す。

安全性併合データにおいて、大部分の有害事象の重症度は軽度又は中等度であった（表 2.7.4.2-7）。

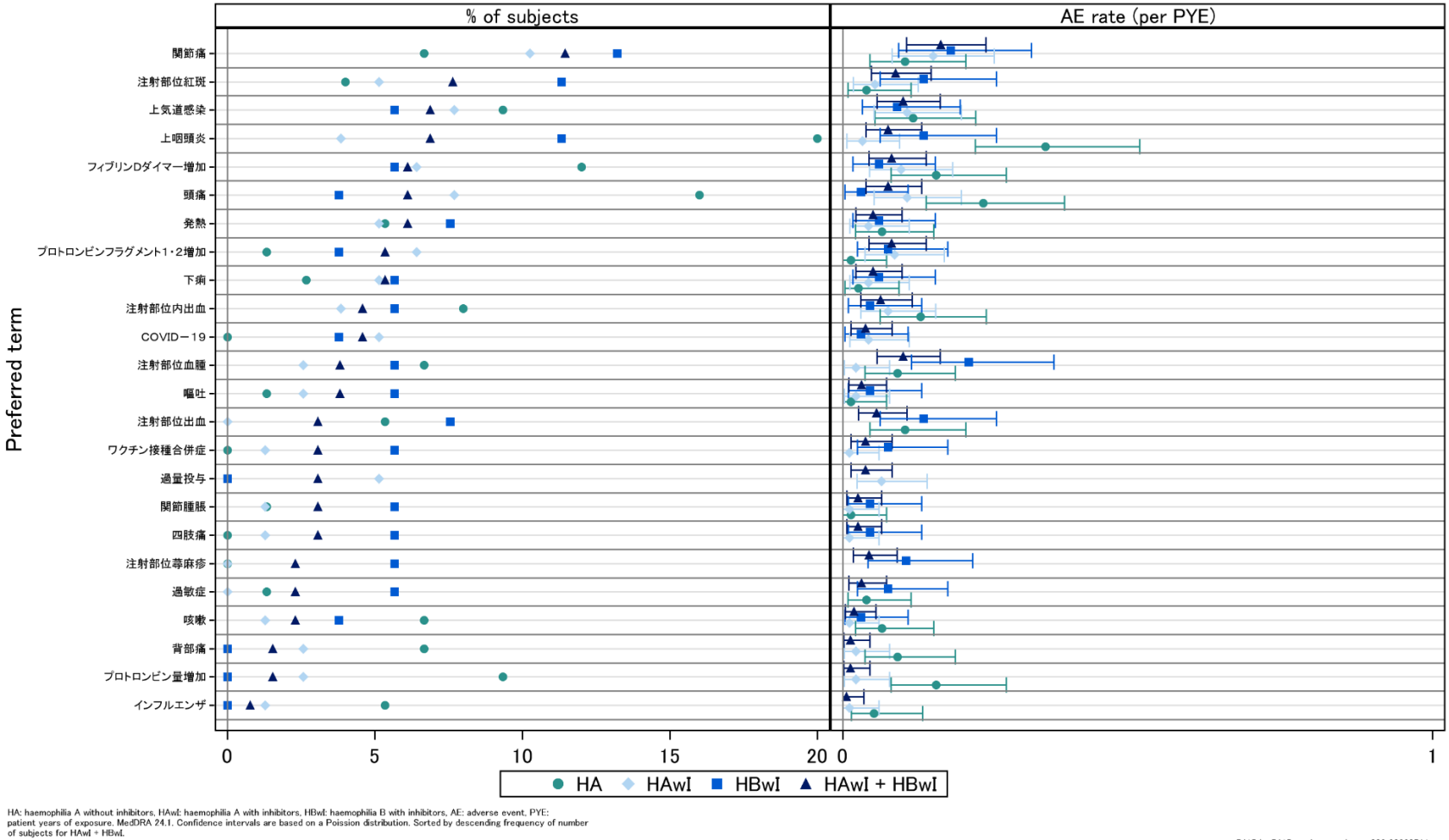
重症と判定された有害事象は 19 例（10.3%）で 27 件（0.1 件／人・年）発現した。

インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者の併合グループでは、15 例（11.5%）で 23 件の重症の有害事象が報告された（表 2.7.4.2-7）。インヒビターを保有する血友病 A 患者及びインヒビターを保有する血友病 B 患者において重度の有害事象の単位時間あたりの発現件数は同様であったが、発現した被験者の割合はインヒビターを保有する血友病 B 患者〔10 例（18.9%）で 14 件〕よりインヒビターを保有する血友病 A 患者〔5 例（6.4%）で 9 件〕において低かった。これは主にインヒビターを保有する血友病 B 患者において複数の器官別大分類（主に「傷害、中毒および処置合併症」及び「筋骨格

系および結合組織障害」）にわたり、1 例 1 件で報告された事象が多かったことによる。両方の血友病の分類において、大部分の重度の有害事象の転帰は「回復」と報告された（付録 2.7.4.7.2、Table 11 及び Listing 14）。

インヒビターを保有しない血友病 A 患者においては、4 例（7.4%）4 件（靭帯捻挫、異型肺炎、胃腸出血及び咽頭出血）の重度の有害事象が報告された（表 2.7.4.2-7 及び付録 2.7.4.7.2、Table 11）。事象の単位時間あたりの発現件数はインヒビターを保有する血友病 A 及びインヒビターを保有する血友病 B 患者と同様であったが、重度の有害事象を発現した被験者の割合は、インヒビターを保有する血友病 B 患者と比較してインヒビターを保有しない血友病 A 患者において低かった。4 件中 3 件の重度の有害事象はコンシズマブとの因果関係は「なし」と判定され、いずれも転帰は「回復」であった（付録 2.7.4.7.2、Listing 14）。

図 2.7.4.2-5　コンシズマブ投与群の有害事象－基本語別－高頻度（5%以上）－血友病の分類別－summary plot（95%信頼区間も含む）－HA、HAwI 及び HBwI－4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験



Notes: Figure is sorted by preferred term, by descending frequency of number of subjects for the HAwI+HBwI group. Most frequent is defined as preferred terms with percentage of subjects >= 5% in any of the HA, HAwI, HBwI or HAwI + HBwI groups.

高頻度（5%以上）で報告された因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された有害事象

コンシズマブとの因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された有害事象の器官別大分類及び基本語別の要約を付録 2.7.4.7.2、Table 7 に示す。

安全性併合データにおいて、治験責任医師によりコンシズマブとの因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された有害事象が 67 例（36.2%）200 件（0.9 件／人・年）報告された。

安全性併合データにおいて最も高頻度（5%以上）に報告された因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された有害事象は最もよく報告された有害事象と一貫しており、器官別大分類「一般・全身障害および投与部位の状態」、次に「臨床検査」に含まれる有害事象が高頻度で発現していた。主にそれぞれ注射部位反応に関する事象及び凝固関連パラメータ（D ダイマー及びプロトロンビンフラグメント 1+2）の増加であった。

器官別大分類「神経系障害」の片頭痛（1 例で 12 件）及び頭痛（4 例で 7 件）、器官別大分類「免疫系障害」の過敏症（3 例で 5 件）を除き、因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された有害事象の多くが 1 又は 2 例で 1 件報告された事象であった（付録 2.7.4.7.2、Table 7）。

インヒビターを保有する血友病 A 患者及びインヒビターを保有する血友病 B 患者の併合グループにおいて、40 例（30.5%）で 116 件（0.7 件／人・年）の有害事象が治験責任医師によりコンシズマブとの因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された。インヒビターを保有しない血友病 A においては、27 例（50.0%）で 84 件（1.1 件／人・年）の有害事象が治験責任医師によりコンシズマブとの因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された。

血友病の分類（インヒビターを保有する血友病 A 患者、インヒビターを保有する血友病 B 患者及びインヒビターを保有しない血友病 A）間で治験責任医師によりコンシズマブとの因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された有害事象について同様の発現パターンが認められた。各血友病の分類において最も高頻度（5%以上）で認められた因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された有害事象（基本語別）は以下の通りである。

- インヒビターを保有する血友病 A 患者：フィブリン D ダイマー増加〔5 例（6.4%）で 9 件〕、注射部位紅斑〔4 例（5.1%）で 5 件〕及びプロトロンビンフラグメント 1・2 増加〔5 例（6.4%）で 8 件〕
- インヒビターを保有する血友病 B 患者：注射部位紅斑〔6 例（11.3%）で 9 件〕、フィブリン D ダイマー増加〔3 例（5.7%）で 4 件〕、注射部位蕁麻疹〔3 例（5.7%）で 7 件〕
- インヒビターを保有しない血友病 A 患者：フィブリン D ダイマー増加〔9 例（16.7%）で 12 件〕、プロトロンビン量増加〔7 例（13.0%）で 12 件〕、注射部位内出血〔5 例（9.3%）で 9 件〕及び注射部位紅斑〔3 例（5.6%）で 3 件〕

血友病の分類を通じて、因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された重篤な有害事象が 6 例で 8 件報告された〔基本語の異型肺炎、腎梗塞、過敏症、メレナ及び吐血（同じ被験者から報告された）、浮動性めまい、フィブリン D ダイマー増加及びプロトロンビンフラグメント 1・2 増加（同じ被験者から報告された）〕。これらの詳細は 2.7.4.2.1.3 項に示す。1 件の有害事象（浮動性めまい）を除き、すべての有害事象の重症度は重度だった。治験責任医師によりコンシズマブとの因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された 8 件の重篤な有害事象のうち 4 例で発現した 5 件の有害事象〔異型肺炎、過敏症（2.7.4.2.2.2 項）、メレナ、吐血及び浮動性めまい〕により治験薬投与が一時中止となり、1 件の「可能性あり」と判定された重篤な有害事象〔腎梗塞（2.7.4.2.2.1 項）〕により治験薬

投与が中止となった。治験薬投与の一時中止又は中止に至った有害事象は 2.7.4.2.1.4.1 項に示す。8 件の有害事象の転帰は「回復」と報告された（付録 2.7.4.7.2、Table 7、Table 9 及び Listing 14）。

2.7.4.2.1.1.3　その他の臨床薬理試験

インヒビターを保有しない血友病 A 患者を対象とした反復投与試験（4159 試験）に加えて、コンシズマブを用いて 3 つの臨床薬理試験（3813 試験、3981 試験及び 3986 試験）が実施された（表 2.7.4.1-1）。

健康男性被験者（日本人被験者も含む）及び血友病患者に対するコンシズマブの単回投与及び反復投与は検討したすべての用量レベルにおいて全体的に忍容性は良好であった。治療及び用量に関連した有害事象の発現パターンは認められなかった。

健康被験者及び血友病患者（3813 試験、ヒト初回投与試験）

3813 試験において、コンシズマブは健康被験者及び血友病患者（インヒビターを保有しない血友病 A 又は B 患者）に単回静脈内投与又は皮下投与され、用量範囲は 0.5～9000 µg/kg であった。

3813 試験で認められた有害事象に治療又は用量に関連したパターンはみられなかった。

すべての用量コホート（静脈内投与及び皮下投与）にわたり、試験期間中（投与後 43 日まで）に 34 例（65.4%）に 76 件の有害事象が報告された。すべての有害事象の転帰は「回復」であり、血友病患者に発現した 2 件の重度の事象〔坐骨神経痛（コンシズマブ 9000 µg/kg 静脈内投与）及び歯内療法（プラセボ皮下投与）（いずれも治験薬との因果関係は「なし」と評価された）〕を除き、治験責任医師により重症度は軽度又は中等度と判定された〔3813 試験（Module 5.3.3.1）EOT Table 14.3.1.1～14.3.1.4 及び EOT Table 14.3.1.13～14.3.1.16〕。

治験責任医師により治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された 5 件の有害事象は以下の通りである〔3813 試験（Module 5.3.3.1）EOT Table 14.3.1.9～14.3.1.12〕：

- 治験薬の静脈内投与を受けた血友病患者で発現した 3 件〔尿蛋白（コンシズマブ 250 µg/kg）、腹痛（コンシズマブ 9000 µg/kg）及び過敏症（プラセボ）〕
- 治験薬の皮下投与を受けた健康被験者で発現した 2 件〔表在性血栓性静脈炎（コンシズマブ 1000 µg/kg）及び注射部位不快感（プラセボ）〕

非重篤な過敏症（被験者 ID：[redacted]002）及び表在性血栓性静脈炎（被験者 ID：[redacted]162）が特に注目すべき医学的事象（MESI）として報告された。いずれの事象も転帰は「回復」であった。「表在性血栓性静脈炎」の事象は臨床的に問題となるものではなかったが、診断的な処置が行われたため、重症度は中等度に該当した。

いずれの MESI の叙述も治験総括報告書に記載されている〔3813 試験（Module 5.3.3.1）Section 14.3.3〕。

日本人健康被験者（3981 試験）

3981 試験において、コンシズマブ又はプラセボが日本人男性健康被験者に単回皮下投与（コンシズマブ 250 又は 1000 µg/kg）された。

4 例が 5 件の有害事象を報告した。

- コンシズマブ：6 例中 3 例（50.0%）で 4 件の有害事象
- プラセボ：2 例中 1 例（50.0%）で 1 件の有害事象

5 件中 3 件（各コホートに 1 件）が器官別大分類「感染症および寄生虫症」（基本語：上咽頭炎）の有害事象であった。残りの 2 件（注射に伴う反応及び失神寸前の状態）はコンシズマブ 1000 μg/kg のコホートの同じ被験者で報告された。すべての事象は治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された。3 件の有害事象の重症度が軽度と判定され、残りの 2 件の有害事象〔コンシズマブ 250 μg/kg の上咽頭炎及びコンシズマブ 1000 μg/kg の失神寸前の状態〕は中等度と判定された。すべての被験者が事象から回復した。

本試験では死亡、その他の重篤な有害事象又は MESI は報告されなかった。有害事象に関する詳細は治験総括報告書に示した〔3813 試験（Module 5.3.3.1）Table 12-1 及び Section 12.2～12.3〕。

健康被験者（3986 試験）

3986 試験において、コンシズマブは男性健康被験者に 250 μg/kg の用量で 8 回隔日皮下投与された。

4 例中 3 例（75.0%）で 13 件の有害事象が報告された。大部分の有害事象（2 例で 8 件の軽度の事象）が器官別大分類「一般・全身障害および投与部位の状態」に含まれる有害事象で主に注射部位反応に関するものであり、32 回の注射のうち 4 回の注射後に認められた。7 件の注射部位反応が同じ被験者から報告された。2 例から報告された 9 件の軽度の有害事象（注射部位反応 8 件及び腹部不快感 1 件）は治験責任医師により治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された。大部分の有害事象（13 件中 12 件）の重症度は軽度と判定された、残りの 1 件（「頭痛」）は中等度と判定された。すべての被験者が事象から回復した。

本試験では死亡、その他の重篤な有害事象又は MESI は報告されなかった。有害事象に関する詳細は治験総括報告書に示した〔3986 試験（Module 5.3.3.1）Section 12.2 及び Appendix 16.2.7、Listing 16.2.7.1〕。

2.7.4.2.1.1.4　比較的よく見られる有害事象の要約

4311 試験及び 4310 試験において、コンシズマブによる予防治療と出血時治療間で有害事象の単位時間あたりの発現件数に明らかな違いは認められなかった。4159 試験において、最高用量における有害事象の単位時間あたりの発現件数はプラセボ群と同程度であった。

有害事象の発現パターンは血友病患者集団で予想されるものと考えられ、コンシズマブの有害事象プロファイルは全体として、有害事象の種類及び最も高頻度（5%以上の基本語）で報告された事象について血友病の分類（インヒビターを保有する血友病 A 患者、インヒビターを保有する血友病 B 患者及びインヒビターを保有しない血友病 A 患者）を通じて一貫していた。

最も高頻度で報告されたコンシズマブとの因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された有害事象は注射部位反応（器官別大分類：一般・全身障害および投与部位の状態）ならびにフィブリン D ダイマー増加及びプロトロンビンフラグメント 1・2 増加（器官別大分類：臨床検査）であった。大部分の有害事象の重症度は軽度と判定され、転帰は「回復」であり、治験薬に対する処置は行われなかった。

2.7.4.2.1.2　死亡

死亡は 4311 試験でのみ報告されたため、本項では 4311 試験に焦点をあてる。安全性併合データにおける死亡の概要を血友病の分類別に付録 2.7.4.7.2、Table 1 に示す。転帰「死亡」の有害事象を含む重篤な有害事象は付録 2.7.4.7.2、Listing 14 に示す。評価は安全性解析対象集団に基づいて行った。解析データセット及び観察期間に関する説明は 2.7.4.1.1.5.5 項に示した。

5 例の死亡が報告され、このうち 3 例は on-treatment 観察期間に報告された（表 2.7.4.2-8）。コンシズマブによる予防治療を受けた被験者（治療群 1～4）のうち 2 例（1.6%、いずれも治療群 2）及び出血時治療（治療群 1）の 1 例（5.3%）であった。コンシズマブによる予防治療を受けた 2 例の死亡は交通事故、大腿骨骨折及び上腕骨骨折（同じ被験者から報告された）ならびに COVID-19 によるものであり、出血時治療（治療群 1）の 1 例の死亡は肺臓炎によるものであった。

5 例のうち残りの 2 例は元々コンシズマブによる予防治療に割り当てられていたが、治療の一時中断期間中（治験薬投与の中止後 7 週間以上後）に被験者の治療にあたった医師の判断で治療を受けていたときに死亡した〔4311 試験（Module 5.3.5.1）TFL Listing 14.3.2.2〕。治療の一時中断中に発現した血腫及び胃腸出血の事象により 2 例が死亡した。コンシズマブによる予防治療群の死亡した 4 例で報告されたすべての事象が治験責任医師によりコンシズマブとの因果関係は「なし」と判定された。

有害事象に関する詳細は治験総括報告書に示した〔4311 試験（Module 5.3.5.1）Section 14.3.3〕。

表 2.7.4.2-8　死亡の一覧－4311 試験

Period	Subject ID Case no.	Age (years)/ BMI (kg/m^2)/ Haemophilia subtype	Preferred term	AE onset (study day);End (study day)[a]	Causality
Concizumab PPX					
Extension (after treatment restart)	[redacted]071 (828148)	4[redacted]/43.3/HBwI	ＣＯＶＩＤ－１９	Day 553; Day 574	Unlikely
Main (after treatment restart)	[redacted]073 (830751)	3[redacted]/18.6/HBwI	大腿骨骨折 上腕骨骨折 交通事故	Day 540; Day 560	Unlikely Unlikely Unlikely
No PPX					
Main (before treatment restart)	[redacted]071 (722378)	6[redacted]/20.6/HAwI	肺臓炎	NA; NA	Unlikely
Deaths reported outside the on-treatment period (concizumab PPX)[c]					
Follow-up (treatment pause)	[redacted]071 (738295)	3[redacted]/27.1/HBwI	血腫 [b]	Day 214; Day 234	Unlikely
Follow-up (treatment pause)	[redacted]074 (753563)	4[redacted]/ 20.1/HBwI	胃腸出血	Day 228; Day 231	Unlikely

Notes: [a]Study day is calculated based on the treatment start date. [b]'Haematoma' was reported with 3 other events. Main and intermediate cause of death, as reported by the investigator, was: "severe haemophilia B with inhibitor" and "retroperitoneal hematoma and hemoperitoneum", respectively. [c]For a definition of analysis data sets and observation periods, refer to Section 2.7.4.1.1.5.5. Patient age and BMI are reported at baseline.

Abbreviations: AE: adverse event; HAwI: haemophilia A with inhibitors; BMI: body mass index; HBwI: haemophilia B with inhibitors; ID: identifier; NA: not available; OT: on-treatment period; PPX: prophylaxis.

2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象は試験別（4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験）に 2.7.4.2.1.3.1 項及び血友病の分類別に 2.7.4.2.1.3.2 項に要約した。その他の臨床薬理試験において重篤な有害事象は報告され

なかった（2.7.4.2.1.3.3 項）。重篤な有害事象を発現した被験者の叙述は各試験の治験総括報告書に示した〔4311 試験（Module 5.3.5.1）Section 14.3.3、4310 試験 延長パート（Module 5.3.5.1）Section 14.3.3、4255 試験 延長パート（Module 5.3.5.2）Section 14.3.3〕。

2.7.4.2.1.3.1　試験別の重篤な有害事象（4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験）

重篤な有害事象は 4311 試験、4310 試験及び 4255 試験でのみ報告された。インヒビターを保有する血友病 A 患者及びインヒビターを保有する血友病 B 患者（4311 試験及び 4310 試験）及びインヒビターを保有しない血友病 A 患者（4255 試験）を対象としたこれらの試験を通じて、重篤な有害事象について同様の発現パターンが認められた。

コンシズマブによる予防治療群と出血時治療群の間で重篤な有害事象の単位時間あたりの発現件数は同程度であった。

重篤な有害事象の大部分は 1 又は 2 例の被験者において各 1 件の発現であり、異なる器官別大分類にわたっていた。

2.7.4.2.1.3.1.1　4311 試験－第 3 相試験（主要解析の cut-off まで）－インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者

重篤な有害事象の評価は、安全性解析対象集団に基づき OT 解析データセット（コンシズマブの投与方法に関係なく、出血時治療又はコンシズマブによる治療を受けた被験者で構成される）を用いて行った（2.7.4.1.1.5.5 項）。

全体として、重篤な有害事象の発現件数は少なく、複数の器官別大分類及び基本語にわたっており、特定の事象が多く発現することはなかった。コンシズマブによる予防治療群を通じて、5%以上の被験者に発現した重篤な有害事象（基本語別）はなかった。

コンシズマブによる予防治療を受けた被験者（治療群 1～4）の 14 例（11.0%）で 18 件の重篤な有害事象が報告された〔4311 試験（Module 5.3.5.1）TFL Table 14.3.1.6〕。すべての重篤な有害事象はコンシズマブによる予防治療（治療群 2～4）で報告され、治療群にわたり単位時間あたりの発現件数は同様であった。出血時治療（治療群 1）の 3 例（15.8%）で 5 件の重篤な有害事象が報告され、単位時間あたりの発現件数は、出血時治療（0.4 件／人・年）とコンシズマブによる予防治療の治療群 2～4（0.2 件／人・年）で同程度であった。

コンシズマブとの因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された重篤な有害事象（本試験では因果関係はコンシズマブによる予防治療においてのみ評価された）は各 1 件の報告であり、腎梗塞（2.7.4.2.2.1 項）、過敏症、メレナ及び吐血（両方の重篤な有害事象は同じ被験者から報告された）、浮動性めまいならびにフィブリン D ダイマー増加及びプロトロンビンフラグメント 1・2 増加（両方の重篤な有害事象は同じ被験者から報告された）であった。

被験者別の重篤な有害事象は治験総括報告書に示した〔4311 試験（Module 5.3.5.1）TFL Listing 14.3.2.1〕。すべての叙述は治験総括報告書の Section 14.3.3 に示した。

2.7.4.2.1.3.1.2　4310 試験－第 2 相試験－インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者

試験全体（主要及び延長パート）で、コンシズマブによる予防治療を受けた 5 例（20.0%）が 9 件（0.2 件／人・年）の重篤な有害事象を報告し、このうち 1 件の重篤有害事象は試験の主要パートにおいて発現した。試験の主要パートにおいて出血時治療〔エプタコグ アルファ（rFVIIa）による出血時治療〕の 3 例（33.3%）が 4 件（0.1 件／人・年）の重篤な有害事象を報告した（図 2.7.4.2-1）。本試験の延長パートにおいて出血時治療を受けた被験者はいなかった。

すべての重篤な有害事象は治験責任医師によりコンシズマブとの因果関係は「なし」と判定された〔4310 試験 延長パート（Module 5.3.5.1）TFL Table 14.3.1.2 及び Appendix 16.2.7、Listings 16.2.7.1〕。

本試験の主要パートにおける重篤な有害事象の概要及び要約（器官別大分類及び基本語）は 4310 試験の主要パートの治験総括報告書の EOT Tables 14.3.1.3 及び 14.3.1.7 にそれぞれ示した。すべての叙述は治験総括報告書の Section 14.3.3 に示した。

2.7.4.2.1.3.1.3　4255 試験－第 2 相試験－インヒビターを保有しない血友病 A 患者

試験全体（主要及び延長パート）で、コンシズマブによる予防治療を受けた 5 例（13.9%）が 5 件（0.1 件／人・年）の重篤な有害事象を報告し、すべての重篤有害事象は試験の延長パートにおいて発現した。さらに、試験期間中に安全性データベースで 1 件の重篤な有害事象（基本語：稽留流産）が被験者の女性のパートナー1 例で報告された。2 件の重篤な有害事象（異型肺炎及び消化管感染）はコンシズマブ投与の一時中止に至った。1 件の重篤な有害事象（異型肺炎）を除くすべての重篤な有害事象は治験責任医師によりコンシズマブとの因果関係が「なし」と判定され、転帰は「回復」であった〔4255 試験 延長パート（Module 5.3.5.2）Section 14.3.3、EOT Table 14.3.1.2 及び Appendix 16.2.7、Listings 16.2.7.1〕。すべての叙述は治験総括報告書の Section 14.3.3 に示した。

2.7.4.2.1.3.1.4　4159 試験－第 1 相試験－インヒビターを保有しない血友病 A 患者

4159 試験では重篤な有害事象は報告されていない（図 2.7.4.2-1）。

2.7.4.2.1.3.2　血友病の分類別の重篤な有害事象－安全性併合データ

すべての血友病の分類において、重篤な有害事象の大部分は 1 又は 2 例の被験者において各 1 件の発現であり、異なる器官別大分類にわたり特定の事象が多く発現することはなかった。

安全性併合データにおける血友病の分類別の on-treatment 観察期間（2.7.4.1.1.5.5 項で定義）に発現した重篤な有害事象の概要及び器官別大分類及び基本語別の重篤な有害事象の要約を表 2.7.4.2-9 及び付録 2.7.4.7.2、Table 10 にそれぞれ示す。ただし、これらの表には転帰「死亡」の重篤な有害事象（2.7.4.2.1.2 項）も含まれている。個々の重篤な有害事象の一覧表は付録 2.7.4.7.2、Listing 14 に示す。

24 例（13.0%）において 32 件（0.1 件／人・年）の重篤な有害事象が報告され、これらの大部分〔18 例（9.7%）24 件〕が治験責任医師によりコンシズマブとの因果関係は「なし」と判定された（表 2.7.4.2-9）。

7 例（3.8%）9 件の重篤な有害事象が治験薬投与の一時中止に至り（2.7.4.2.1.4 項）、2 例が有害事象〔1 件の転帰「死亡」の事象の COVID-19（2.7.4.2.1.2 項）及び 1 件の非致死性の事象の腎梗塞（2.7.4.2.2.1 項）〕により治験薬投与の中止に至った。

表 2.7.4.2-9　コンシズマブ投与群で報告された重篤な有害事象－概要－血友病の分類別－要約－HA、HAwI 及び HBwI－安全性解析対象集団－4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験

	HA			HAwI			HBwI			HAwI + HBwI			Total		
	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]
N	54			78			53			131			185		
PYE	75.7			91.6			65.6			157.1			232.8		
Total events	5	(9.3)	5 [0.1]	6	(7.7)	8 [0.1]	13	(24.5)	19 [0.3]	19	(14.5)	27 [0.2]	24	(13.0)	32 [0.1]
Serious															
Yes	5	(9.3)	5 [0.1]	6	(7.7)	8 [0.1]	13	(24.5)	19 [0.3]	19	(14.5)	27 [0.2]	24	(13.0)	32 [0.1]
No	0			0			0			0			0		
Severity															
Severe	4	(7.4)	4 [0.1]	3	(3.8)	5 [0.1]	9	(17.0)	13 [0.2]	12	(9.2)	18 [0.1]	16	(8.6)	22 [0.1]
Moderate	1	(1.9)	1 [0.0]	2	(2.6)	2 [0.0]	4	(7.5)	5 [0.1]	6	(4.6)	7 [0.0]	7	(3.8)	8 [0.0]
Mild	0			1	(1.3)	1 [0.0]	1	(1.9)	1 [0.0]	2	(1.5)	2 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
Relationship to trial product															
Probable	0			2	(2.6)	3 [0.0]	1	(1.9)	1 [0.0]	3	(2.3)	4 [0.0]	3	(1.6)	4 [0.0]
Possible	1	(1.9)	1 [0.0]	2	(2.6)	2 [0.0]	1	(1.9)	1 [0.0]	3	(2.3)	3 [0.0]	4	(2.2)	4 [0.0]
Unlikely	4	(7.4)	4 [0.1]	3	(3.8)	3 [0.0]	11	(20.8)	17 [0.3]	14	(10.7)	20 [0.1]	18	(9.7)	24 [0.1]
Outcome															
Fatal	0			0			2	(3.8)	4 [0.1]	2	(1.5)	4 [0.0]	2	(1.1)	4 [0.0]
Not Recovered	0			0			1	(1.9)	1 [0.0]	1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Recovered with sequelae	0			0			1	(1.9)	1 [0.0]	1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Recovering	0			0			1	(1.9)	1 [0.0]	1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Recovered	5	(9.3)	5 [0.1]	6	(7.7)	8 [0.1]	9	(17.0)	12 [0.2]	15	(11.5)	20 [0.1]	20	(10.8)	25 [0.1]
Unknown	0			0			0			0			0		
Action taken to trial product															
Drug withdrawn	0			0			2	(3.8)	2 [0.0]	2	(1.5)	2 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
Drug interrupted	2	(3.7)	2 [0.0]	3	(3.8)	4 [0.0]	2	(3.8)	3 [0.0]	5	(3.8)	7 [0.0]	7	(3.8)	9 [0.0]
Dose reduced	0			0			0			0			0		
Dose increased	0			0			0			0			0		
Dose not changed	3	(5.6)	3 [0.0]	2	(2.6)	3 [0.0]	9	(17.0)	11 [0.2]	11	(8.4)	14 [0.1]	14	(7.6)	17 [0.1]
Unknown	0			0			0			0			0		
N/A	0			1	(1.3)	1 [0.0]	2	(3.8)	3 [0.0]	3	(2.3)	4 [0.0]	3	(1.6)	4 [0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure.Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.

重篤な有害事象の単位時間あたりの発現件数は血友病の分類（インヒビターを保有する血友病 A 患者、インヒビターを保有する血友病 B 患者及びインヒビターを保有しない血友病 A 患者）にわたり同程度であったが、インヒビターを保有する血友病 A 患者及びインヒビターを保有しない血友病 A 患者と比較してインヒビターを保有する血友病 B 患者において発現した被験者の割合は高かった（表 2.7.4.2-9）。これは主にインヒビターを保有する血友病 B 患者における器官別大分類「傷害、中毒および処置合併症」に含まれる傷害によるものであり、すべての事象〔3 例（5.7%）6 件〕はコンシズマブによる予防治療との因果関係は「なし」と判定された（付録 2.7.4.7.2、Listing 14）：

- インヒビターを保有する血友病 A 患者：6 例（7.7%）8 件（0.1 件／人・年）の重篤な有害事象
- インヒビターを保有する血友病 B 患者：13 例（24.5%）19 件（0.3 件／人・年）の重篤な有害事象
- インヒビターを保有しない血友病 A 患者：5 例（9.3%）5 件（0.1 件／人・年）の重篤な有害事象

インヒビターを保有する血友病 A 患者及びインヒビターを保有する血友病 B 患者の併合グループにおける 5 例で 7 件の重篤な有害事象が治験責任医師によりコンシズマブとの因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された。コンシズマブとの因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された重篤な有害事象を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数はインヒビターを保有する血友病 A 患者とインヒビターを保有する血友病 B 患者間で同様であった。

- インヒビターを保有する血友病 A 患者〔3 例（3.8%）5 件（0.1 件／人・年）の重篤な有害事象〕：吐血及びメレナ（同じ被験者）、浮動性めまい、フィブリン D ダイマー増加及びプロトロンビンフラグメント 1・2 増加（同じ被験者）
- インヒビターを保有する血友病 B 患者〔2 例（3.8%）2 件（0.0 件／人・年）の重篤な有害事象〕：腎梗塞及び過敏症

腎梗塞（当該事象の転帰は「回復したが後遺症あり」と報告された）を除き（2.7.4.2.2.1 項）、すべての事象の転帰は「回復」と報告された（表 2.7.4.2-10）。インヒビターを保有する血友病 A 患者又はインヒビターを保有する血友病 B 患者の 3 例に発現した 4 件の重篤な有害事象は、コンシズマブとの因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定され、治験薬投与の中止に至った〔インヒビターを保有する血友病 A 患者 2 例で 3 件の重篤な有害事象（吐血及びメレナ（同じ被験者）ならびに浮動性めまい）及びインヒビターを保有する血友病 B 患者の 1 件の重篤な有害事象〔過敏症（2.7.4.2.2.2 項）〕。「浮動性めまい」を除き、残りの 3 件の重篤な有害事象の重症度は重度であった。

インヒビターを保有しない血友病 A 患者において、1 件の重篤な有害事象（異型肺炎）が治験責任医師によりコンシズマブとの因果関係が「可能性あり」と判定され、コンシズマブ投与の一時中止に至った。（2.7.4.2.1.4 項）。

表 2.7.4.2-10　因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された重篤な有害事象－血友病の分類及び試験別－安全性解析対象集団－4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験

AE no.	Duration (Days)	SOC/ PT/ Reported term	Serious	Severity/ Relationship	Action/ Outcome
Trial ID/Subject ID/Age/Arm/BMI/Race/Haemophilia subtype					
Trial 4311					
4311/[redacted]071/2[redacted].0/Concizumab PPX/36.9/White/HBwI					
2	205	Renal and urinary disorders/ 腎梗塞/ RENAL INFARCT	Yes	Severe/ Possible	Drug withdrawn/ Recovered with sequelae
4311/[redacted]072/1[redacted].0/Concizumab PPX/26.4/White/HBwI					
8	8	Immune system disorders/ 過敏症/ ALLERGIC REACTION	Yes	Severe/ Probable	Drug interrupted/ Recovered
4311/[redacted]073/4[redacted].0/Concizumab PPX/24.3/White/HAwI					
1	78	Nervous system disorders/ 浮動性めまい/ DIZZINESS	Yes	Moderate/ Possible	Drug interrupted/ Recovered
4311/[redacted]071/2[redacted].0/Concizumab PPX/30.8/White/HAwI					
5	22	Investigations/ フィブリンDダイマー増加/ INCREASE OF D-DIMER UP TO 5.99 UG/ML	Yes	Severe/ Probable	Dose not changed/ Recovered
6	22	Investigations/ プロトロンビンフラグメント１・２増加/ INCREASE OF PROTHROMBIN FRAGMENTS UP TO 2687 PMOL/L	Yes	Severe/ Probable	Dose not changed/ Recovered

Serious adverse events - listing - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

AE no.	Duration (Days)	SOC/ PT/ Reported term	Serious	Severity/ Relationship	Action/ Outcome
Trial ID/Subject ID/Age/Arm/BMI/Race/Haemophilia subtype					
4311/[redacted]074/1[redacted].0/Concizumab PPX/16.3/Asian/HAwI					
2	12	Gastrointestinal disorders/ メレナ/ MALENA	Yes	Severe/ Probable	Drug interrupted/ Recovered
1	11	Gastrointestinal disorders/ 吐血/ HEMATEMESIS	Yes	Severe/ Possible	Drug interrupted/ Recovered
Trial 4255					
4255/[redacted]501/3[redacted].0/Concizumab/27.7/White/HA					
13	11	Infections and infestations/ 異型肺炎/ ATYPICAL PNEUMONIA	Yes	Severe/ Possible	Drug interrupted/ Recovered

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors.
All arms are included from the trials with multiple arms.

2.7.4.2.1.3.3　その他の臨床薬理試験

男性健康被験者（日本人被験者を含む）及び血友病患者に対してコンシズマブを単回投与及び反復投与した臨床薬理試験〔3813 試験（ヒト初回投与試験、健康被験者、インヒビターを保有しない血友病 A 及び B 患者）、3981 試験（単回投与、日本人被験者）及び 3986 試験（反復投与、健康被験者）〕において重篤な有害事象は報告されなかった。詳細は各試験の治験総括報告書（表 2.7.4.2-1）の Section 12.3.2 に示した。

2.7.4.2.1.3.4　重篤な有害事象の要約

コンシズマブによる予防治療と出血時治療間で重篤な有害事象の報告に関して明らかな違いは認められなかった。4311 試験（主要解析の cut-off）及び 4310 試験の主要パートにおいて、コンシズマブによる予防治療と出血時治療の重篤な有害事象の単位時間あたりの発現件数は同様であった。プラセボ対照の 4159 試験において重篤な有害事象は報告されなかった。特定の重篤な有害事象が多く報告されることはなく、治療群にわたり 5%以上の頻度で報告された基本語はなかった。

安全性併合データにおいて、インヒビターを保有しない血友病 A 患者、インヒビターを保有する血友病 A 患者及びインヒビターを保有する血友病 B 患者にわたり、報告された重篤な有害事象のパターンは同様であり、血友病の分類にわたり明らかな傾向は認められなかった。重篤な有害事象の単位時間あたりの発現件数は血友病の分類にわたり同程度であったが、インヒビターを保有する血友病 A 患者及びインヒビターを保有しない血友病 A 患者と比較してインヒビターを保有する血友病 B 患者において重篤な有害事象を発現した被験者の割合が高かった。これは主にインヒビターを保有する血友病 B 患者における傷害（器官別大分類「傷害、中毒および処置合併症」）によるものであり、いずれも治験責任医師によりコンシズマブによる予防治療との因果関係は「なし」と判定された。

2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1　治験薬投与の中止又は一時中止に至った、あるいは投与量の変更に至った有害事象

2.7.4.2.1.4.1.1　試験別の重要な有害事象（4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験）

以下の事象を発現した被験者は治験薬投与を中止した：

重大な血栓塞栓性事象（注目すべき有害事象）、播種性血管内凝固、血栓性微小血管症及びコンシズマブに関連する重度又は重篤な過敏症反応。治験薬の中止基準の詳細は各試験の治験総括報告書の Section 9.3.3（4310 試験、4255 試験及び 4159 試験）及び Section 9.3.4（4311 試験及び 4159 試験）に示した（表 2.7.4.2-1）。

4311 試験では被験者の COVID-19 陽性が判明した場合、直ちにコンシズマブの投与を中断し、再び検査で陰性、又は被験者が COVID-19 から完全に回復したと治験責任医師が判断するまで、再開しないこととした〔4311 試験（Module 5.3.5.1）Section 9.3.5〕。

コンシズマブによる予防治療の一時中断及び／又は中止に至った有害事象を試験別に表 2.7.4.2-11 に示す。

4159 試験においては有害事象によりコンシズマブによる予防治療を中止した被験者はいなかった〔4159 試験（Module 5.3.4.2）Table 12-1〕。

コンシズマブによる予防治療を受けた被験者 16 例に発現した 21 件の有害事象は、治験薬の一時中止（13 例で 17 件）又は中止（4 例で 4 件）に至った。このうち 9 例で 13 件発現した有害事象が治験責任医師によりコンシズマブとの因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された。

- 4311 試験：
  - 4 例 5 件の有害事象により治験薬投与の一時中止に至った（過敏症、注射部位発疹、吐血及びメレナ（同じ被験者）及び浮動性めまい）
  - 3 例 3 件の有害事象により治験薬投与の中止に至った〔うっ血性心筋症、腎梗塞（2.7.4.2.2.1 項）及び過敏症〕
- 4310 試験：
  - 1 例 2 件の有害事象により治験薬投与の一時中止に至った〔フィブリン D ダイマー増加及びプロトロンビン量増加（「プロトロンビンフラグメント 1・2 増加（Elevated Prothrombin Fragment 1&2）」の用語で報告された）〕
- 4255 試験：
  - 2 例 3 件の有害事象により治験薬投与の一時中止に至った〔上強膜炎ならびにプロトロンビン量増加及び異型肺炎（同じ被験者）〕

腎梗塞、異型肺炎、過敏症、吐血、メレナ及び浮動性めまいは重篤な有害事象として 2.7.4.2.1.3 項に報告した。「腎梗塞」〔当該事象の転帰は「回復したが後遺症あり」と報告された（2.7.4.2.1.3 項）〕を除き、すべての重篤な有害事象の転帰は「回復」であった。

表 2.7.4.2-11　試験別の治験薬投与の一時中止又は中止に至った有害事象（4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験）－on treatment 期間－安全性解析対象集団

Trial/ Subject ID	Haem type / Age / BMI	AE no.	Study day[a]/ Duration (days)	SOC / PT	Serious / Severity/ Causality	Action	Outcome
Trial 4311							
4311/ [redacted]073	HAwI/ 6[redacted]/ 27.0	1	501/ 39	心臓障害/ うっ血性心筋症	No/ Moderate/ Possible	Drug Withdrawn	Recovering/ Resolving
4311/ [redacted]071	HBwI/ 2[redacted]/ 36.9	2	21/ 205	腎および尿路障害/ 腎梗塞	Yes/ Severe/ Possible	Drug Withdrawn	Recovered/ Resolved with Sequelae
4311/ [redacted]074	HAwI/ 1[redacted]/ 17.2	2	21/ 7	神経系障害/ 頭痛	No/ Mild/ Unlikely	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
4311/ [redacted]072	HBwI/ 1[redacted]/ 26.4	8	39/ 8	免疫系障害/ 過敏症	Yes/ Severe/ Probable	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
4311/ [redacted]071	HAwI/ 3[redacted]/ 24.0	1	106/ 11	感染症および寄生虫症/ＣＯＶＩＤ－１９	Yes/ Mild/ Unlikely	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
4311/ [redacted]071	HBwI/ 1[redacted]/ 21.9	1	14/ 7	一般・全身障害および投与部位の状態/ 注射部位発疹	No/ Moderate/ Probable	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved

Trial/ Subject ID	Haem type / Age / BMI	AE no.	Study day[a]/ Duration (days)	SOC / PT	Serious / Severity/ Causality	Action	Outcome
		2	18/ 10	免疫系障害/ 過敏症	No/ Moderate/ Possible	Drug Withdrawn	Recovered/ Resolved
4311/ [redacted]074	HAwI/ 1[redacted]/ 16.3	1	368/ 11	胃腸障害/ 吐血	Yes/ Severe/ Possible	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
		2	367/ 12	胃腸障害/ メレナ	Yes/ Severe/ Probable	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
4311/ [redacted]073	HAwI/ 4[redacted]/ 24.3	1	8/ 78	神経系障害/ 浮動性めまい	Yes/ Moderate/ Possible	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
4311/ [redacted]072	HAwI/ 5[redacted]/ 24.0	1	453/ 20	臨床検査/ ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性	No/ Mild/ Unlikely	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
4311/ [redacted]071	HAwI/ 1[redacted]/ 32.5	1	326/ .	感染症および寄生虫症/ ＣＯＶＩＤ－１９	No/ Mild/ Unlikely	Drug Interrupted	Not Recovered/ Not Resolved
4311/ [redacted]071	HBwI/ 4[redacted]/ 42.4	5	553/ 22	感染症および寄生虫症/ ＣＯＶＩＤ－１９	Yes/ Severe/ Unlikely	Drug Withdrawn	Fatal
4310							
4310/ [redacted]401	HAwI/ 3[redacted]/ 30.0	2	58/ 13	臨床検査/フィブリンＤダイマー増加	No/ Mild/ Probable	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
		3	58/ 13	臨床検査/ プロトロンビン量増加	No/ Mild/ Probable	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
4310/ [redacted]401	HBwI/ 3[redacted]/ 24.2	16	500/ 71	筋骨格系および結合組織障害/ 筋肉内出血	Yes/ Severe/ Unlikely	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
		17	500/ 71	傷害、中毒および処置合併症/ 硬膜下出血	Yes/ Severe/ Unlikely	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
4255							
4255/ [redacted]501	HA/ 2[redacted]/ 23.9	24	324/ 44	感染症および寄生虫症/ 消化管感染	Yes/ Moderate/ Unlikely	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
4255/ [redacted]501 (JPN)	HA/ 3[redacted]/ 22.7	4	166/ 53	眼障害/ 上強膜炎	No/ Moderate/ Possible	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
4255/ [redacted]501	HA/ 3[redacted]/ 27.7	5	88/ 127	臨床検査/ プロトロンビン量増加	No/ Mild/ Probable	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
		13	540/ 11	感染症および寄生虫症/ 異型肺炎	Yes/ Severe/ Possible	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved

Notes: [a]Study day is calculated based on the treatment start date. Patient age and BMI are reported at baseline in years and kg/m^2, respectively.

Abbreviations: AE: adverse event; BMI: body mass index; haem type: haemophilia subtype; HAwI: haemophilia A with inhibitors; HBwI: haemophilia B with inhibitors; JPN: Japanese patient; no.: number; SOC: system organ class; PT: preferred term.

治験薬投与の中止に至った有害事象の叙述は治験総括報告書に示す〔4311 試験（Module 5.3.5.1）Section 14.3.3、4310 試験 延長パート（Module 5.3.5.1）Section 14.3.3、4255 試験 主要パート（Module 5.3.5.1）Section 14.3.3〕。

コンシズマブの投与量の変更に至った有害事象

投与量の変更に至った有害事象は 4311 試験及び 4255 試験でのみ発現した。各試験の治験総括報告書の Section 12.4.4 及び Section 12.3.3 にそれぞれ記載し（表 2.7.4.2-1）、以下に要約する。

4311 試験

「AE form」に基づき、コンシズマブによる予防治療の治療群 2 の 1 例の被験者（被験者 ID：[redacted]071）が投与量の減量に至る 3 件の有害事象を発現した〔フィブリン D ダイマー増加及びプロトロンビンフラグメント 1・2 増加（治療の中断の前に発現）ならびに硝子体浮遊物〔「飛蚊症（myodesopsia）」として報告（試験再開後に発現）〕。3 件すべてが非重篤であり、重症度は軽度又は中等度であり、治験責任医師によりコンシズマブとの因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された。硝子体浮遊物の事象の転帰は「未回復」と報告された。

さらに、治療の再開後に 2 例に発現した有害事象〔注射部位紅斑（被験者 ID：[redacted]072）及び滑膜炎（被験者 ID：[redacted]073）〕が「投与量増加」に至った有害事象として報告された。しかし、得られている投与に関する情報に基づくと、有害事象によって起きたとみられる投与量増加はなかった。

4255 試験

4255 試験の主要パートにおいて、コンシズマブによる予防治療を受けた 2 例（0.25 mg/kg）は非重篤な有害事象により投与量を減量された（基本語：フィブリン D ダイマー増加及びプロトロンビン量増加）。いずれの有害事象も重症度は軽度であり、治験責任医師によりコンシズマブとの因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定され、転帰は「回復」であった〔4255 試験 延長パート（Module 5.3.5.2）Appendix 16.2.7、Listings 16.2.7.1〕。

2.7.4.2.1.4.1.2　血友病の分類別の重要な有害事象－安全性併合データ

安全性併合データにおける治験薬に対する処置に至った有害事象は血友病の分類別に付録 2.7.4.7.2、Listing 15 及びに表 2.7.4.2-11 示した。

治験薬投与の一時中止に至った有害事象は血友病の分類にわたり報告され、特定の傾向は認められなかった。

2.7.4.2.1.4.2　その他の臨床薬理試験

臨床薬理試験において治験薬投与の一時中止又は中止、あるいは投与量の減量に至った有害事象は報告されなかった。なお、3986 試験では、試験の早期中止により、計画していた用量での投与を行わなかった。詳細は各試験の治験総括報告書に示した（Module 5.3.3.1）。

2.7.4.2.1.5　実施中の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の安全性データ

2.7.4.1.1.4 項で述べたとおり、コンシズマブの 2 つの実施中の第 3 相試験〔4311 試験（開鍵日の 2022 年 2 月 2 日以降）及び 4307 試験（主要パート）〕からの死亡、その他の重篤な有害事象及び注目すべき有害事象（AESI）の叙述は ARGUS 安全性データベース（cut-off は 2022 年 3 月 10 日）から抽出され、本概要に含まれた（付録 2.7.4.7.8）。

4311 試験（主要解析の cut-off：2021 年 12 月 27 日以降）及び 4307 試験で治験薬投与を中止した被験者（理由を問わない）の一覧（「End of Treatment form」に基づく）を表 2.7.4.2-12 及び表 2.7.4.2-14 にそれぞれ示す。

第 3 相試験（4311 試験）のデータベースロック後、重篤な有害事象（すなわち、開鍵日以降に報告された重篤な有害事象を含む）に関する更新情報は安全性データベースにのみ含まれ、臨床データベースには含まれない。開鍵日から 2022 年 3 月 10 日までの期間の重篤な有害事象及び AESI の更新情報（重篤性、重症度、治験薬との因果関係、器官別大分類、基本語、事象の発現及び回復日に関する）の概要は 2.7.4.2.1.5.1 項に示す。

最後にコンパッショネートユース報告書（Module 5.3.5.4）（cut-off：2022 年 3 月 10 日）に基づくコンシズマブのコンパッショネートユース（コンパッショネートユースプログラム及び患者ごとのコンパッショネートユース）からの安全性の結果が本概要に含まれた（2.7.4.2.1.5.3 項）。

2.7.4.2.1.5.1　4311 試験（インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者）－第 3 相試験

4311 試験の主要パート後、すべての被験者が延長パートへの参加を提案され、最長 128 週（治療群 2～4）又は 136 週（治療群 1）のコンシズマブによる予防治療を受けることとした〔4311 試験（Module 5.3.5.1）Section 9.1〕。

主要解析の cut-off までに 4311 試験において 127 例（インヒビターを保有する血友病 A 患者 76 例及びインヒビターを保有する血友病 B 患者 51 例）がコンシズマブの投与を受けた（表 2.7.4.1-7）。

本項に示す結果は、安全性データベースからの申請の cut-off までの重篤な有害事象及び AESI に関する情報〔開鍵日以降（4311 試験（Module 5.3.5.1）Section 1）〕及び臨床データベースからの治験薬投与の中止に関する情報〔主要解析の cut-off（2.7.4.1.1.5.5 項）以降〕を反映している。

重篤な有害事象及び特に注目すべき有害事象の更新情報

本申請の cut-off（2022 年 3 月 10 日）時点で、4311 試験の開鍵日前に報告された重篤な有害事象及び AESI の更新情報はなかった。4311 試験で本申請の cut-off までに重篤な有害事象又は AESI が発現したすべての被験者の叙述は付録 2.7.4.7.8 に示した。

開鍵日以降に報告された死亡、重篤な有害事象及び特に注目すべき有害事象

本申請の cut-off 時点で、新たな死亡又は特に注目すべき有害事象は報告されなかった。開鍵日以降に 2 例の被験者が各 1 件の重篤な有害事象（いずれも発現日は開鍵日以降）を発現した〔後腹膜血腫（被験者 ID：[redacted]072、case 番号 893429）及び大腿骨頚部骨折（被験者 ID：[redacted]072、case 番号 894154）〕。いずれの事象も重症度は軽度であり、治験責任医師によりコンシズマブとの因果関係は「なし」と判定された。各事象の叙述は付録 2.7.4.7.8 に示した。

- コンシズマブ C 100 mg/mL（PDS290 ペン型注入器を用いて投与）の投与を受けた 2[redacted]歳の男性血友病

患者では臀部と左下肢に重度の痛みが生じ、左腹部に広がり、左大腿四頭筋の感覚鈍麻を伴う疼痛の悪化が認められた。当該被験者は翌日入院し、コンピュータ断層撮影（CT）スキャンを実施したところ「活動性動脈拡大（腰動脈）を伴う後腹膜血腫」が認められた。被験者はコンシズマブによる治療を中止し、腰動脈の選択的塞栓術を受けた。被験者は 4 日後に退院した。当該事象の転帰は「未回復」であった。当該重篤な有害事象は治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定され、別の要因として「その他の外傷後」が報告された。当該被験者は当該事象の発現から 6 日後にコンシズマブによる治療を再開した。

- コンシズマブ C 100 mg/mL（PDS290 ペン型注入器を用いて投与）の投与を受けた 4[redacted]歳の男性血友病患者（日本人被験者）が、家の入り口で転倒し右臀部を打撲し、新たな出血（右臀部）を起こしたが、当初は治療されなかった。翌日、出血のため歩行不能となった。CT スキャンでは明らかな骨折及び筋肉出血は認められなかった。右臀部の出血に対して、ノボセブン（5 mg）を注射し、内出血に対して湿布とアセトアミノフェンを処方した。治験分担医師は、同日被験者を帰宅させた。翌日の予定来院時、腫脹が改善したため、ノボセブンを注射しなかった。その後、歩行不能となり入院し、CT にて「右大腿骨頚部骨折」を認めた。コンシズマブの投与は一時的に中止された（期間は不明）。当該事象の転帰は「未回復」であった。当該重篤な有害事象は治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された。当該被験者には左大腿骨頚部骨折の既往があった。

主要解析の cut-off 以降に治験薬の投与中止に至った被験者

4311 試験の 1 例の被験者が、試験手順の不遵守のためコンシズマブによる予防治療を中止した（表 2.7.4.2-12）。

表 2.7.4.2-12　4311 試験において治験薬の投与中止に至った被験者（主要解析の cut-off から申請の cut-off までの期間）

Subject ID	Date of last dose of investigational trial product	Reason for permanent treatment discontinuation
[redacted]071	01-Jan-2022	Protocol deviation. Incapacity or unwillingness to follow trial procedures

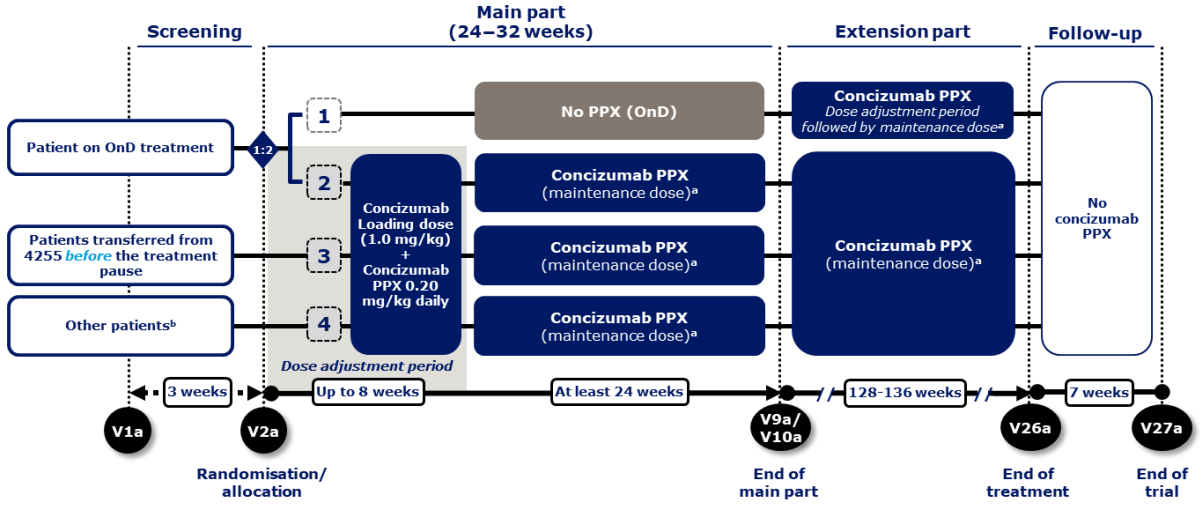
Notes: Based on the ‘End of Treatment’ form.

2.7.4.2.1.5.2　4307 試験－第 3 相試験－インヒビターを保有しない血友病 A 及び B 患者

4307 試験は、前向き、介入、国際共同、多施設共同、非盲検の臨床試験であり、2 つの無作為割り付け群及び 2 つの非無作為割り付け群を設けた。本試験の目的は、インヒビターを保有しない血友病 A 及び B 患者を対象として、1 日 1 回皮下投与によるコンシズマブの予防治療の効果及び安全性を評価することであった（図 2.7.4.2-6）。試験への登録前の治療法に基づいて、被験者はコンシズマブによる予防治療又は出血時治療（非予防治療）へ無作為に割り付けられる又は非無作為割り付け群に割り当てられた。コンシズマブによる予防治療に無作為割り付け又は割り当てられた場合、被験者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 回投与した。計画されたコンシズマブを 0.20 mg/kg を投与する最初の 5～8 週間の投与量調節期間後、測定されたコンシズマブの曝露量に基づき被験者ごとに投与量を 0.25 mg/kg へ増量又は 0.15 mg/kg へ減量する又は 0.20 mg/kg を維持することを可能とした。

本試験の主要パートは、治療群 1 の被験者は 24 週間（スクリーニング期間は除く）、治療群 2、治療群 3 及び治療群 4 の被験者は 32 週間（スクリーニング期間は除く）の試験参加を完了した時点で終了とした。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 週間（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提案することとしている。延長パート後、被験者は 7 週間の追跡調査期間に入る。検証的解析のためのデータの cut-off は、治療群 1 のすべての被験者が 24 週以上の試験参加を完了（又は中止）し、治療群 2 及び治療群 4 のすべての被験者が 32 週以上の試験参加を完了（又は中止）した場合と定義する。

図 2.7.4.2-6　　試験デザイン（4307 試験）



Note: [a]The individual maintenance will be either 0.15, 0.20 or 0.25 mg/kg concizumab based on concizumab exposure (see 表 2.7.4.1-1); [b]Additional patients on On-demand treatment or patients on PPX with factor replacement, patients from trial 4255 enrolled *after* the treatment pause and patients randomised to arms 1 or 2 *before* the treatment pause.
Abbreviations: OnD = on demand; PPX = prophylaxis; V = visit.

申請の cut-off（2022 年 3 月 10 日）までの死亡、重篤な有害事象及び特に注目すべき有害事象

安全性データベースの情報の死亡及びその他の重篤な有害事象を以下に要約する。16 件の叙述（15 例の 22 件の重篤な有害事象を含む）を付録 2.7.4.7.8 に示した。

コンシズマブによる予防治療を受けた被験者の 13 例から 18 件の重篤な有害事象が報告された。

- 1 例の転帰「死亡」の事象（腹腔内出血）（表 2.7.4.2-13）
- 4 例 6 件の重篤な有害事象が治験責任医師によりコンシズマブとの因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された〔2 例で 2 件の腹腔内出血（上記のとおり、うち 1 件は転帰「死亡」）、1 例から急性心筋梗塞（）、1 例の被験者から深部静脈血栓症、肺塞栓症及び表在性静脈血栓症が報告された〕。
- 2 例 4 件の重篤な有害事象が AESI と判断された（2.7.4.2.2.1.2.1 項）。
- コンシズマブによる予防治療の初回投与から重篤な有害事象の発現までの時間（範囲：3～664 日）に明らかな傾向は認められなかった。

出血時治療の 1 例で 4 件の重篤な有害事象が報告された（腎不全、COVID-19、腹水、肝不全）。

治験責任医師によりコンシズマブとの因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された重篤な有害事象（深部静脈血栓症、急性心筋梗塞及び腹腔内出血）及びコンシズマブとの因果関係は「な

し」と判定された重篤な有害事象（心不全及び頭蓋脳損傷）により、5 例の被験者がコンシズマブによる予防治療を中止した。深部静脈血栓症及び急性心筋梗塞の事象は 2.7.4.2.2.1.2.1 項（コンシズマブ投与の一時中断に至った重篤な血栓塞栓性事象）で評価した。

実施中の 4307 試験で重篤な有害事象及び AESI を報告したすべての被験者の叙述は付録 2.7.4.7.8 に示す。なお、コンシズマブによる予防治療を開始する前のスクリーニング時点で 1 件の重篤な有害事象（関節障害）が報告された。当該事象の転帰は「未回復」と報告された。

4307 試験の転帰「死亡」の有害事象（第 3 相試験－インヒビターを保有しない血友病 A 及び B 患者）

本申請の cut-off 時点（2022 年 3 月 10 日）でコンシズマブによる予防治療群において 1 例の転帰「死亡」の事象が報告された（表 2.7.4.2-13）。

表 2.7.4.2-13　転帰「死亡」の有害事象－HA 及び HB－実施中の 4307 試験

Age (years) / BMI (kg/m^2) / Haemophilia subtype	PT with fatal outcome/Period	Other relevant details (investigator reported)
Subject ID [redacted]181, case 846949		
5[redacted]/23.4/ HA	腹腔内出血/ Main (after concizumab treatment restart)	After approximately 9 months treatment with concizumab C 100 mg/mL PDS290, the patient was found dead in his apartment. The exact day of death is unknown. Based on an autopsy, the cause of death was ‘bleeding to death by diffuse intra-abdominal bleed of 1.7 L without a clearly localizable bleed source. No signs of venous or arterial thromboembolic event, no vascular rupture or dissection, no intestinal bleeding, no cerebral haemorrhage, no sign of traumatic effects, liver and spleen intact, no muscle or joint bleed’ (death by intraabdominal diffuse bleeding event, diffuse intraabdominal bleed). No toxicity assays were performed. Current Condition: elevated blood pressure, haemophilic arthropathy both elbow joints, haemophilic arthropathy both ankle joints Historical Condition: knee TEP right, Inguinal hernia surgery, extraction of a wisdom tooth, revision surgery of inguinal hernia, kidney cyst. Investigator-judged causality: possible (concizumab C 100 mg/mL PDS290) and unlikely (concizumab ELISA Assay).

Notes: Patient age and BMI are reported at baseline.
Abbreviations: BMI: body mass index; ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay; HA: haemophilia A without inhibitors; HB: haemophilia B without inhibitors; ID: identifier; PT: preferred term.

実施中の 4307 試験の特に注目すべき有害事象（第 3 相試験－インヒビターを保有しない血友病 A 及び B 患者）

最初のコンシズマブの投与方法で予防治療を受けた 2 例で 4 件の非致死性血栓塞栓事象が報告された。4307 試験で認められた 4 件の事象はいずれも重篤な有害事象かつ AESI で、重症度は軽度（1 件）、中等度（2 件）又は重度（1 件）であり、治験責任医師によりコンシズマブとの因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された。治験実施計画書に従い、いずれの被験者もコンシズマブによる治療を中止した。

4307 試験の被験者 2 例における重篤な血栓塞栓性事象 4 件の評価は、4311 試験の非致死性の重篤な有害事象 1 件（腎梗塞）とともに 2.7.4.2.2.1.2.1 項に記載する。これらの 5 件の事象を受けて、コンシ

ズマブによる治療を一時中断し、その後複数のリスク軽減策を講じた。これらは 2.7.4.1.1.3.3 項に要約した。治療再開後、血栓塞栓性事象は報告されていない。

実施中の 4307 試験におけるすべての重篤な有害事象及び AESI に関する詳細な叙述は、付録 2.7.4.7.8 に示した。

申請の cut-off（2022 年 3 月 10 日）までの治験薬投与中止に至った被験者

4307 試験において 19 例がコンシズマブによる予防治療を中止した。コンシズマブによる予防治療を中止した被験者の一覧を表 2.7.4.2-14 に示す。19 例中 6 例が有害事象により治験薬投与を中止した。いずれも重篤な有害事象（1 件の転帰「死亡」の事象を含む）による中止であった。付録 2.7.4.7.8 にあるこれらの被験者の叙述への参照先を表 2.7.4.2-14 に示す。

表 2.7.4.2-14　4307 試験の治験薬投与中止に至った被験者（2022 年 3 月 10 日の申請の cut-off まで）

Subject ID (case number)	Date of last dose of investigational trial product	Reason for permanent treatment discontinuation
[redacted]083	16-Mar-2020	Withdrawal of consent
[redacted]082	11-Mar-2021	Withdrawal by subject. Patient is moving to another state for a job and is withdrawing from the study.
[redacted]081	Not recorded yet in EDC. Subject discontinued treatment prior to 10-Mar-2022.	
[redacted]083	09-Dec-2020	At the discretion of the investigator. Therapeutic non-compliance serious family situation
[redacted]081	16-Dec-2020	At the discretion of the investigator. Incapacity and unwillingness to follow protocol requirements.
[redacted]082	28-May-2021	Patient's own preference not to be treated with IP, but with standard product.
[redacted]081	30-Jan-2021	Protocol deviation. Incapacity or unwillingness to follow trial procedures
[redacted]081	16-Mar-2020	Withdrawal of consent
[redacted]082 (818707)	02-Jun-2021	Adverse event
[redacted]084	17-Mar-2020	Withdrawal of consent
[redacted]181 (846949)	04-Sep-2021	Adverse event
[redacted]081	20-Jan-2022	Withdrawal of consent
[redacted]081	17-Mar-2020	Withdrawal of consent
[redacted]081 (704894)	27-Dec-2019	Adverse event
[redacted]082 (711984)	06-Feb-2020	Adverse event
[redacted]082 (882118)	07-Jan-2022	Adverse event

Subject ID (case number)	Date of last dose of investigational trial product	Reason for permanent treatment discontinuation
[redacted]081 (717844)	11-Mar-2020	Adverse event
[redacted]081	25-Jan-2022	Withdrawal of consent
[redacted]081	09-Feb-2022	Lack of efficacy

Notes: Based on the 'End of Treatment' form.
Abbreviations: AE=adverse event; EDC=electronic data capture system; IP=investigational product.

2.7.4.2.1.5.3 コンパッショネートユース－コンパッショネートユースプログラム（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

コンパッショネートユース報告書（Module 5.3.5.4）に示した通り、コンシズマブは 14 例の小児及び青年（18 歳未満）のインヒビターを保有する血友病 B 患者に対し、コンパッショネートユー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を通じて提供されている。

本申請の cut-off までに、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。6 例の患者がコンパッショネートユースプログラムに組み入れられ、当該プログラムのために作成された試験実施計画書（NN7415-4807 及び ClinicalTrials.gov Identifier：NCT04921956）に基づいて実施され、全世界で組み入れを継続している。6 例中 2 例は以前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受けていた。

コンシズマブのコンパッショネートユースの概要は表 2.7.4.2-15 に示す。

表 2.7.4.2-15　本概要に含まれるコンシズマブのコンパッショネートユースの概要

Trial ID	Trial description and duration	Population[a] (age)	Concizumab dose and route of administration	Status
4807	Compassionate use programme covered by a specific protocol	N = 6 patients with a high medical need, who are not able to enrol in clinical trials with concizumab	Day 1: Single s.c. loading dose of 1 mg/kg concizumab. Day 2 and onwards: Initial daily s.c. dose of 0.20 mg/kg. Individual maintenance dose will be set to 0.15, 0.20 or 0.25 mg/kg based on concizumab exposure after 4 weeks of treatment.	Ongoing (interim cut-off completed)
Individual patient basis	Physician-driven compassionate use	N = 10[b] Patients with a high unmet medical need, who are not able to enrol in clinical trials with concizumab	Individual maintenance dose setting is handled on an individual basis	Ongoing

Notes: [a] Number of patients who have received concizumab on compassionate use as per 10 March 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).
Abbreviations: s.c.: subcutaneous.

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）時点で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。

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（最大 10 行）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を提供することならびに全体的な状態に関するカテゴリ評価を提供することを求められた。コンパッショネートユースプログラムに移行した 2 例の患者については、コメント及びカテゴリ評価は得られなかった。

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 例の患者に関する要約を以下に示す。

- コンシズマブの注射の忍容性について良好な傾向がみられた。
- コンシズマブに対する抗体はコンシズマブの投与を 2 年 3 ヵ月受けた患者 1 例から検出されたが、当該患者から有害事象は報告されなかった（2.7.4.3.3.5 項）。

コンパッショネートユースプログラム（プログラム ID：4807）

コンシズマブはまだ規制当局から承認を受けていないが、コンパッショネートユースプログラムを通じて患者にコンシズマブを提供した。コンパッショネートユースプログラムではより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。試験実施計画書に基づき体系的な方法によりデータベース内にデータが収集され、患者ごとの叙述の形式で要約された。安全性データには投与期間中に報告された有害事象及び抗薬物抗体が含まれた。

コンパッショネートユースプログラムにおけるコンシズマブの投与方法は第 3 相試験の 4311 試験及び 4307 試験に適用されたものと同じである（Module 2.7.3.1.3.7）。

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（最初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受けていた 2 例含む）はすべて男性で、年齢は 1～17 歳であった。コンパッショネートユースプログラムで患者が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 例に関する要約を以下に示す。

- コンシズマブの注射の忍容性について良好な傾向がみられた。
- 報告された非重篤な有害事象は軽度であり、すべて回復した（表 2.7.4.2-16）。
- 1[redacted] 歳の男性被験者（患者番号：[redacted]001）に腹腔内血腫の重篤な有害事象が発現した。症状は約 1 ヵ月で回復した。担当医師によりコンシズマブとの因果関係は「なし」と判定され、コンシズマブによる治療は中断することなく継続された。当該重篤な有害事象の叙述は報告書に含めた〔コンパッショネートユース報告書（Module 5.3.5.4）Appendix 3〕。

- 患者ごとのコンパッショネートユースから 238 日間コンシズマブの投与を受けていた[redacted]歳の男児患者において、低力価の抗薬物抗体が検出された（2.7.4.3.3.5 項）。当該患者から有害事象の報告はなかった。

表 2.7.4.2-16　コンパッショネートユースプログラムにおいて報告された有害事象

Patient number (age)	AE reported	Severity	Duration (days)	Outcome
[redacted]001 ([redacted] years)	挫傷	Mild	30	Recovered / resolved
	ヒトメタニューモウイルス検査陽性	Mild	11	Recovered / resolved
	発熱	Mild	3	Recovered / resolved
	挫傷	Mild	46	Recovered / resolved
[redacted]001[a] (1[redacted] years)	そう痒症	Mild	1	Recovered / resolved
	口の錯感覚	Mild	1	Recovered / resolved
	節足動物咬傷	Mild	4	Recovered / resolved
	注射部位紅斑	Mild	1	Recovered / resolved
	胸部不快感	Mild	2	Recovered / resolved
	四肢痛	Mild	4	Recovered / resolved
[redacted]001 (1[redacted] years)	注射部位疼痛	Mild	1	Recovered / resolved
	蕁麻疹	Mild	1	Recovered / resolved

Note: [a]This patient also experienced the SAE of intra-abdominal haematoma.
Abbreviations: AE: adverse event, reported by MedDRA preferred term; MedDRA: medical dictionary for regulatory activities; SAE: serious adverse event.

2.7.4.2.2　注目すべき安全性領域

他の凝固促進剤での使用経験、臨床及び非臨床安全性所見に基づき、コンシズマブにより影響を受けることが知られている又は疑われる医学的領域を注目すべき安全性領域として定義し、以下の項で提示する。注目すべき安全性領域の概要は 2.7.4.1.1.5 項に示した。

各安全性領域はいくつかの方法を組み合わせて評価された。データの収集方法は 2.7.4.1.1.6 項に記述し、各領域に関係する方法の詳細は各領域の項の「背景及び評価方法」に示す。

コンシズマブによる予防治療の有害事象の発現パターンは併合データに含まれる試験を通じて違いはみられなかったことから（2.7.4.2.1.1 項）、注目すべき安全性領域は、特に指定しない限り安全性併合データに基づき安全性解析対象集団を用いて評価した（2.7.4.1.1.5.5 項）。各安全性領域の詳細は器官別大分類及び基本語別に安全性併合データに基づき 2.7.4.2.2.1～2.7.4.2.2.10 項に示す。

安全性併合データで報告された事象がほとんどない場合を除き、大部分の項では、インヒビターを保有する血友病 A 患者とインヒビターを保有する血友病 B 患者を併合したデータとインヒビターを保有しない血友病 A 患者を併合したデータは別に記述する。すべての一覧表は血友病の分類別に事象を示す（付録 2.7.4.7.3）。

2.7.4.2.2.1　血栓塞栓性事象

2.7.4.2.2.1.1　背景及び評価方法

他の凝固促進剤で認められたように、コンシズマブの過剰な薬理作用による血栓症の潜在的なリスクがある。過剰な薬理作用に起因した血栓形成はヒト以外の非血友病の霊長類を用いた反復投与毒性試験において、コンシズマブの高い用量で観察された（2.7.4.1.1.2 項）。生理学的状態よりも組織因子の発現量が高い病理学的状態（例：進行したアテローム性動脈硬化症、癌、挫滅、又は敗血症）では、抗 TFPI 治療により血栓症及び DIC を発症するリスクが増加する可能性がある[16,17]。

血栓塞栓性疾患の既往を有する被験者ならびに血栓塞栓性疾患の臨床徴候を有する被験者又は血栓塞栓性疾患の治療を受けている被験者、又は治験責任医師が血栓塞栓性イベントのリスクが高いと判断した被験者は、コンシズマブの臨床試験から除外した。

すべての事象を確実に特定するため、安全性併合データを事前に規定した SMQ「塞栓および血栓」を用いて検索した（MedDRA 検索用語は付録 2.7.4.7.6 に示した）。治験責任医師により AESI（4311 試験、4310 試験及び 4255 試験）又は MESI（4159 試験）として報告されたが、MedDRA 検索では検出されなかった血栓塞栓性事象については、別途記述する。

2.7.4.2.2.1.2　血栓塞栓性事象の評価

2 つの第 3 相試験（4311 試験及び 4307 試験）において、AESI として 3 例の被験者から報告された 5 件の重篤な血栓性事象（すべて非致死性）により、ノボ ノルディスク社はその時点で実施中だった試験（4311 試験、4307 試験及び 4255 試験）のコンシズマブによる治療を一時中断した。これらの事象は 2.7.4.2.2.1.2.1 項に合わせて示す。コンシズマブの治療の一時中断に関する要約は 2.7.4.1.1.3.3 項に示した。

安全性併合データから MedDRA 検索により特定した、on-treatment 観察期間中に発現した血栓塞栓性事象の概要を以下に記載し、器官別大分類及び基本語別ならびに血友病の分類別に付録 2.7.4.7.3、Table 1 に提示し、一覧を表 2.7.4.2-17 に示した。

治療の再開後は、血栓塞栓性事象は報告されていない。いずれの臨床試験でも DIC 又は TMA の事象は報告されていない。

安全性併合データの MedDRA 検索の結果、185 例中 3 例（1.6%）で 6 件の血栓塞栓性事象が特定された（表 2.7.4.2-17）。これらの事象は 4311 試験及び 4255 試験で発現した。4310 試験又は 4159 試験から血栓塞栓性事象は特定されなかった（付録 2.7.4.7.3、Listing 11）。

- 4311 試験：2 例で 3 件〔腎梗塞（1 例）ならびに 2 件のシャント血栓症（部分的及び完全シャント血栓症、いずれの基本語も同じ被験者から報告された）〕。
- 4255 試験：1 例で 3 件の血栓性痔核

血栓塞栓性事象は、3 つの血友病の分類（インヒビターを保有する血友病 A 患者、インヒビターを保有する血友病 B 患者及びインヒビターを保有しない血友病 A 患者）の各 1 例で報告された（表 2.7.4.2-17）。

MedDRA 検索により特定された 6 件中 1 件は重篤な有害事象（基本語：腎梗塞）であり、4311 試験において AESI としても報告された。当該事象のより詳細な評価を 2.7.4.2.2.1.2.1 項に示す。MedDRA

検索により特定された残りの 5 件の事象は非重篤であり、治験責任医師により AESI として報告されなかった。

MedDRA 検索で特定された 6 件中 4 件の重症度は軽度又は中等度であり、5 件は治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された。この治験薬との因果関係は「なし」と判定された有害事象のうち、4311 試験で、1 例で 2 件報告された中等度（部分的）及び重度（完全）の「シャント血栓症」は、医師記載事象名「シャント穿刺後の感染性血腫（infected haematoma after shunt puncture）」として報告された有害事象（有害事象番号 2、被験者 ID：[redacted]071）とともに報告された。4255 試験で「血栓性痔核」が 1 例で 3 件報告された（表 2.7.4.2-17）。

表 2.7.4.2-17　コンシズマブ投与群において発現した血栓塞栓性事象－MedDRA 検索－要約－安全性併合データ－安全性解析対象集団－4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験

Subject ID (case no)	Haem type / Age (years)/ BMI (kg/m^2)	AE no.	Study day/ Duration (Days)	SOC / PT / Reported term	Serious / Severity/ Relationship	Action / outcome	Reported as AESI by investigator
Trial 4311							
4311/[redacted]071	HAwI/ 4[redacted]/ 26.1	3	106/ 751	傷害、中毒および処置合併症/ シャント血栓症/ Partial shunt thrombosis left forearm after shunt puncture	No / Mild/ Unlikely	Not Applicable/ Not recovered/ Not resolved	No
		4	112/ 757	傷害、中毒および処置合併症/ シャント血栓症/ Complete shunt thrombosis - left forearm	No / Severe/ Unlikely	Not applicable/ Not recovered/ Not resolved	No
4311/[redacted]071 (715265)	HBwI/ 2[redacted]/ 36.9	2	21/ 205	腎および尿路障害/ 腎梗塞/ Renal infarct	Yes / Severe/ Possible	Drug withdrawn/ Recovered/ Resolved with sequelae	Yes (see Section 2.7.4.2.2.1.2.1)
Trial 4255							
4255/[redacted]501	HA/ 2[redacted]/ 23.9	8	86/ 3	胃腸障害/ 血栓性痔核/ Anal venous thrombosis	No/ Moderate/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered/ Resolved	No
		9	89/ 4	胃腸障害/ 血栓性痔核/ Anal venous thrombosis	No/ Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered/ Resolved	No
		13	165/ 10	胃腸障害/ 血栓性痔核/ Anal venous thrombosis	No/ Moderate/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered/ Resolved	No

Notes: All arms are included from the trials with multiple arms. Refer to Section 2.7.4.1.1.5.5 for details on the analysis dataset. Patient age and BMI are reported at baseline.

Abbreviations: AE: adverse event; AESI: adverse event of special interest; BMI: body mass index; HA: haemophilia A without inhibitors; haem type: haemophilia subtype; HAwI: haemophilia A with inhibitors; HBwI: haemophilia B with inhibitors; ID: identifier; MedDRA: medical dictionary for regulatory activities; no.: number; PT: preferred term; SOC: system organ class.

on treatment 観察期間外に発現した血栓塞栓性事象（4311 試験）

コンシズマブによる予防治療の最終投与から約 3 ヵ月後（コンシズマブによる治療の一時中断期間中）、4311 試験において最初にコンシズマブによる予防治療に割り当てられた 1 例で持続期間 20 日以内の 4 件の重度の重篤な有害事象が発現し、これらは治験責任医師により AESI（尿路閉塞、網膜血管閉塞、大静脈血栓症及び血腫）として報告された。重篤な有害事象である血腫の転帰は「死亡」であり、2.7.4.2.1.2 項に示した。

重篤な有害事象 4 件はすべて治験責任医師によりコンシズマブとの因果関係は「なし」と判定された。4 件の事象の詳細な叙述は治験総括報告書に示した〔被験者 ID：[redacted]071、case 番号 738295、4311 試験（Module 5.3.5.1）Section 14.3.3〕。

2.7.4.2.2.1.2.1　コンシズマブによる治療の一時中断に至った非致死性血栓塞栓性事象

2 つの第 3 相臨床試験（4311 試験及び 4307 試験）において、AESI として 3 例で報告された 5 件の重篤な血栓性事象（表 2.7.4.2-17 の腎梗塞の事象を含む）により、ノボ ノルディスク社はコンシズマブの治療の一時中断を決定するに至った。これらの事象の叙述を表 2.7.4.2-18 に示す。詳細な叙述は治験総括報告書〔4311 試験（Module 5.3.5.1）Section 14.3.3〕及び付録 2.7.4.7.8（4307 試験）に示す。

5 件の事象はいずれも治験責任医師によりコンシズマブによる予防治療との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定され、1 件（腎梗塞）を除き転帰は「回復」又は「軽快」と報告された（表 2.7.4.2-18）。腎梗塞は、当該被験者の腎機能は正常であるにもかかわらず、血栓塞栓性事象による二次的な瘢痕が認められることから、転帰は「回復したが後遺症あり」と報告された。

5 件の血栓塞栓性事象は、コンシズマブによる治療開始から 3 ヵ月以内に発生した。事象の総合的な医学的評価では、これらの事象の発現には様々な血栓塞栓性リスク因子や高用量又は頻回の破綻出血時治療など、複数のリスク因子が存在することが明らかとなった（表 2.7.4.2-18）。

表 2.7.4.2-18　コンシズマブによる治療の一時中断に至った重篤な血栓塞栓性事象－4311 試験及び 4307 試験

Age (years) / BMI (kg/m^2)/ Haemophilia subtype	Preferred term/ Severity/Outcome/ Onset (study day[a])	Other relevant details (investigator reported)	Thromboembolic risk factors
Trial 4307/ subject ID subject [redacted]082, case 711984, concizumab PPX			
4[redacted]/22.13/ HA	急性心筋梗塞/ Severe/ Recovered/resolved/ 59	The patient developed myocardial infarction after 59 days of treatment with concizumab C 100 mg/mL PDS290. On the evening prior to onset of the event, the patient treated a left knee joint bleed with Advate 4500 IU (70 IU/kg) and 30 minutes later felt chest and left arm pain and measured increase in blood pressure up to 152/109, for which he took ACE inhibitor (Captopril), No-Spa (drotaverine), Validol (solution of menthol in methyl ather of isovelerianic acid) and Nitroglycerin spray. The patient was hospitalised that night due to persisting pain and started treatment with Heparin 10500 U i.v. for one day and Aspirin 125 mg and Clopidogrel 75 mg daily. Coronary angiography confirmed acute myocardial infarction and concizumab treatment was discontinued. Thrombectomy was performed and stent was inserted. During hospitalisation, blood tests showed normal cholesterols, however, LDL levels were 3.15mmol/L (normal range <2.6). The patient was discharged approximately 2 weeks after the procedure and the outcome was reported as 'resolved'. Within the month up to the event (exact dates unknown), the patient experienced two-three episodes of subclinical increases of blood pressure and mild chest pain episodes evaluated as weariness by the patient. No treatment was taken. Approximately 1 month prior to event onset, the patient had received prophylaxis treatment with azithromycin (for 3 days due to exacerbation of chronic pulpitis), as well as Advate® 60.6 IU/kg on multiple occasions (tooth extraction (38 tooth) and removal of sutures approximately one week after surgery). Current conditions: The patient is a smoker, with 11 years of smoking history, 7 to 8 cigarettes per day at the time of onset of event, chronic dental pulpitis, joint arthropathy. At the screening visit, the patient displayed an elevated blood pressure (131/98 mmHg) and was referred to a cardiologist, which had not yet taken place. ECG and cholesterols were normal at screening. There was no known diabetes or family history of cardiovascular disease. Investigator-judged causality: Possible	• Smoking for 11 years • Increased blood pressure noted at screening visit • Chest pain on few occasions the month before event, not reported to investigator • Chronic tooth inflammation with tooth extraction and removal of stitches (both under 60IU/kg FVIII) few weeks prior to event onset • Use of ACE-inhibitor a few times over last 5 years • Nitroglycerine ready at home with no report on angina • Treated knee joint bleed FVIII 70IU/kg on day of event

Age (years) / BMI (kg/m^2)/ Haemophilia subtype	Preferred term/ Severity/Outcome/ Onset (study day[a])	Other relevant details (investigator reported)	Thromboembolic risk factors
Trial 4307/ subject ID [redacted]081, case 717844, concizumab PPX			
4[redacted]/30.1/ HA	1. 深部静脉血栓症 /Moderate/ Recovering/resolving/86 2. 肺塞栓症/Moderate/ Recovering/resolving/92 3. 表在性静脉血栓症 /Mild/ Recovering/resolving/ 92	The patient experienced a 'deep vein thrombosis leg' after 86 days of concizumab C 100 mg/mL PDS290, followed by pulmonary embolism (peripheral type) and superficial thrombosis of vein on day 92. Approximately one month before the event, the patient complained about lower leg oedema, which was considered due to the patient's BMI and standing work, by the investigator, as D-dimer was negative and ultrasound did not show any DVT. Blood pressure had gradually increased by visit and was considered due to salty food and increase in weight. The patient complained about difficulties with injection of Advate® and no reverse blood flow and had ultrasonography performed one month later since TE was not suspected, which found 'Right Peroneal vein (PEV), Thrombosis of fibular veins (right lower limb)'. There was oedema of right lower limb but no pain. The investigator decided to continue the trial medication and offered the patient to terminate dosing of Advate® but the patient rejected. Approximately 1 week later (study day 92), the patient had onset of the events "median vein thrombosis (left)" (localised in the elbow region where the patient had attempted repeated intravenous (IV) access without success) and also "pulmonary embolism", which was discovered due to control scan to rule out pulmonary embolism. The patient did not experience respiratory distress nor chest pain. Concizumab treatment was discontinued the same day. Approximately 1 month after discontinuation of concizumab, all 3 events were reported as recovering/resolving, as the 'thrombis have shrunk or disappeared but all thrombus had not completely disappeared' and 'D-dimer was stable within normal range and no physical findings such as swelling, erythema and pain'. Current condition: lower leg oedema (left). Medical history: chronic hepatitis C. The patient had no history of thrombotic events or recent immobilisation. No family history of thrombophilia nor other identified thromboembolic risk factors and no smoking. With the exception of 3 days, the patient had continued using Advate® (41 IU/kg) daily during the trial and up until event onset (day 92). Investigator-judged causality: Probable (all 3 events).	• Obesity • Lower leg (left) oedema since 2018 • Daily treatment with 35 IU/kg FVIII since start of concizumab (except for 3 days) • Increasing blood pressure for each visit considered by investigator due to obesity and salty food intake (Visit 3: 140/90; Visit 4: 131/97; Visit 5: 151/101)

Age (years) / BMI (kg/m^2)/ Haemophilia subtype	Preferred term/ Severity/Outcome/ Onset (study day[a])	Other relevant details (investigator reported)	Thromboembolic risk factors
Trial 4311/subject ID [redacted]071, case 715265 (Trial 4311 [M5.3.5.1], Section 14.3.3), concizumab PPX			
2[redacted]/36.3/ HBwI	腎梗塞/Severe/ Recovered/ Resolved with sequelae/21	On study day 18, the patient had a wrist bleed treated with novoseven® (89-130 µg/kg/8hrs). Three days after (21 days after initiating treatment with concizumab PPX), the patient felt pain in the right side of his abdomen and was admitted to hospital the following day. CT scan indicated differential diagnoses of potential infection, scarring or renal infarct at the superior pole of the right kidney and renal nuclear DMSA scan and SPECT imaging showed right kidney upper pole 'scarring'. Echocardiogram and urinanalysis showed no abnormalities and urine culture was negative. Follow-up Nuclear Medicine Kidney Function GFR was normal. After a duration of 205 days, the outcome for the event was 'recovered with sequelae'. Sequelae was reported as the patient will have ongoing scarring secondary to thrombosis event, however, renal function is normal. Current conditions: Haemophilia B, Prader Willi Syndrome, developmental delay, anaphylaxis (to factor IX), obesity, fatty liver, hypercholesterolemia. Medical history: Haematuria in 2013 and 2014, pineal tumour, cholecystectomy, radiosynovectomy of right elbow, Growth Hormone Deficiency, pineal region tumour suboccipital craniotomy, cholelithiasis, multiple removal/replacements of CVAD (due to history of infection or malfunctioning port a cath). Historically, the patient had an annual bleeding rate of >30, which was treated by novoseven® (eptacog alfa (activated)) on demand. Investigator-judged causality: Possible	• Possible/potential renal infarct prior to trial entry was assessed (not confirmed)b • Obesity (Prader Willi Syndrome) • NovoSeven for wrist bleed during 3 days up to event (90-130µg/kg/8hrs) • Multiple CVAD removal/replacements due to "history of infection or malfunctioning port a cath"

Notes: [a]Study day is calculated based on the treatment start date; [b]The Novo Nordisk safety committee requested expert advice from an external radiologist (ICON, Ireland) for adjudication of the reported event of pyelonephritis/infarction/scarring and all relevant imaging was sent from the site to ICON. Initially, based on ICON's review and comparison of historical CT scans to CT scan performed after onset of renal infarct, an indication of an evolving right renal upper pole cortical infarction was observed. However, as confirmation of the date for one of the historical CT scans was not possible, the possible/potential renal infarct prior to trial entry that was assessed was not confirmed. Based on the available information the investigations were finalised as inconclusive. Patient age and BMI are reported at baseline.

Abbreviations: ACE: angiotensin-converting enzyme; BMI: body mass index; ECG: electrocardiogram; FVIII: coagulation factor VIII; HA: haemophilia A without inhibitors; HBwI: haemophilia B with inhibitors; LDL: low density lipoprotein; PPX: prophylaxis.

2.7.4.2.2.1.3　血栓塞栓性事象の考察及び要約

コンシズマブのいずれの臨床試験でも播種性血管内凝固の徴候は報告されなかった。4255 試験及び 4311 試験において on-treatment 観察期間中に発現した 6 件の血栓塞栓性事象が、安全性併合データの MedDRA 検索によって特定された。4311 試験で認められた重度の重篤な有害事象 1 件（腎梗塞）を除き、いずれも非重篤で、治験責任医師によりコンシズマブとの因果関係は「なし」と判定された。

コンシズマブによる予防治療を受けた被験者において、治療の一時中断後に血栓塞栓性事象は報告されていない（2.7.4.2.2.1.2 項）。4311 試験で報告された腎梗塞とインヒビターを保有しない血友病 A 及び B 患者を対象とした実施中の第 3 相試験（4307 試験）の 2 例における 4 件の非致死性血栓塞栓性事象により、ノボ ノルディスク社は 4307 試験、4311 試験及び 4255 試験において、コンシズマブによる治療を一時中断した（2.7.4.1.1.3.3 項）。

第 3 相試験の 3 例における 5 件の重篤な血栓塞栓性事象は、病因が異なっていた（すなわち動脈と静脈）。コンシズマブによる治療の一時中断に至った血栓塞栓性事象 5 件の医学的評価から、4311 試験及び 4307 試験の 3 例すべてに、様々な血栓塞栓性リスク因子や高用量又は頻回の破綻出血時治療など、複数のリスク因子が存在したことが明らかになった（表 2.7.4.2-18）。

一般の（非血友病）集団においても、血友病患者における血栓塞栓性事象の病因に複数の因子が関与しているように、高齢、喫煙、肥満及び基礎心血管疾患、急性疾患、入院及び手術、ならびに歯周病などの血栓形成促進性のリスク因子が知られている[18,19,20]。血友病患者における血栓塞栓性事象のリスクに関する研究は少ないが、中心静脈アクセスデバイスの長期使用、関節疾患による動きの低下、及び血液凝固因子製剤の投与又は止血療法の併用が血栓塞栓性事象のリスクを高める可能性がある[21,22,23]。

近年のリアルワールドデータの分析では、血友病 A 患者（約 3490 人）における心筋梗塞及び肺塞栓症の発生率は、年齢及び性別でマッチさせた非血友病集団（16380 人）と比較して同程度であったが、虚血性脳卒中、深部静脈血栓症及びデバイス関連血栓症（DVT）の発生率は血友病 A 患者で高かった[23]。

全体として、これらの所見から、血友病及び血栓塞栓症のリスク因子を有する患者では、凝固能低下状態にもかかわらず、心筋梗塞及び肺塞栓症の事象のリスクが低いわけではないことを示唆している[23]。このことは、コンシズマブによる治療の一時中断期間中、すなわち 7 週間の追跡調査期間後に、4311 試験の 1 例で重篤な血栓塞栓事象（網膜血管閉塞及び大静脈血栓症）が認められたことからも示されている。これらの事象は、尿路閉塞及び血腫（転帰「死亡」）とともに報告された。

血友病患者は、基礎疾患として血友病 A を有するために、心血管（CV）リスク因子に対する適切な予防治療又は介入を受けておらず、そのためより CV リスク因子の影響を受けやすい可能性がある。また、FVIII 濃度は虚血性脳卒中及び DVT のリスク因子として認識されており、これは FVIII の投与直後に現れる「ピーク」や出血リスクを低減するために予防治療として投与された高用量の FVIII に起因する可能性がある[23]。

血栓塞栓性事象を報告しなかったコンシズマブによる予防治療を受けた被験者においても血栓塞栓性事象のリスク因子が認められており、これらの事象の病因に複数の因子が関与していることをさらに裏付けるものと考えられる（付録 2.7.4.7.1、Table 6）。

これまでに得られている臨床試験のエビデンスに基づき、ノボ ノルディスク社は血友病患者におけるコンシズマブによる治療と血栓塞栓性事象の因果関係は否定できないと考えている。しかし、重篤な血栓塞栓性事象を発現した 3 例すべてにおいて特定されたリスク因子のほか、一般的な血友病集団における血栓塞栓性イベントの発現状況を考慮すると、現時点でのエビデンスは十分ではないと考える[23]。

以上のことから、血栓塞栓性事象は潜在的リスクであるため、企業中核データシート（CCDS）の警告及び使用上の注意（Warnings and precautions for use）の項には含めるが、副作用としては含めないこととした（2.7.4.2.2.12 項）。

2.7.4.2.2.2　過敏症反応

2.7.4.2.2.2.1　背景及び評価方法

過敏症反応は、すべてのタンパク製剤のクラスリスクの 1 つである。治療用モノクローナル抗体に対するアナフィラキシー反応は文献で報告されているが、稀である[24]。過敏症反応のリスクは、治療を開始したばかりの時期の投与においてその後の投与より高いと予想され、急性全身性過敏症反応は一般的に注入又は注射後の最初の数時間以内に起こることが知られており、頭痛、悪心、嘔吐、めまい、発汗、潮紅、血圧の変化及び呼吸困難などがみられる可能性がある。稀に、これらの反応は生命を脅かすことがある[25]。

治験薬又は関連製剤の成分への過敏症を有する又はその疑いがある被験者は、コンシズマブの臨床試験から除外した。

コンシズマブの臨床試験では、過敏症反応を綿密に監視し、過敏症反応を追加のデータ収集を要する有害事象と定義し、「hypersensitivity form」を用いて以下の情報を収集することとした。

- 事象に関連する徴候及び症状
- 治験薬投与後から発現までの時間
- 関連する免疫学的検査（重度の過敏症、抗コンシズマブ免疫グロブリン E 抗体及び抗コンシズマブ抗体）
- 過敏症反応のために行った治療
- 同様の過敏症反応の既往歴
- 治験薬との関連性
- 事象に関連するリスク因子
- 治験薬の保管状態
- 治験薬投与開始日から当該事象発現時までの合計の投与回数

過敏症反応の疑いがある場合には、被験者にさらに指導を行うため、できるだけ速やかに治験実施施設スタッフに連絡するよう指示した。全身性過敏症反応の場合は、コンシズマブに対する抗体評価及び他の関連する免疫学的検査のための追加採血を実施し、被験者は治験薬投与を中止した（2.7.4.2.1.3 項）。

安全性併合データを事前に規定した SMQ「過敏症」狭域用語を用いて MedDRA 検索を行った（検索用語については付録 2.7.4.7.6 に示した）。治験責任医師により追加でデータ収集（4311 試験、4310 試

験及び 4255 試験）された又は MESI（4159 試験）として報告されたが、MedDRA 検索では検出されなかった過敏症反応については、別途記述する。

2.7.4.2.2.2.2　過敏症反応の評価

安全性併合データから事前に規定した MedDRA 検索により特定した、on-treatment 観察期間中に発現したアレルギー／過敏症反応を、器官別大分類及び基本語別ならびに血友病分類別に表 2.7.4.2-19 に要約し、付録 2.7.4.7.3、Listing 12 に一覧を示した。治験責任医師により AESI 又は MESI（4159 試験）として報告された過敏症反応は、各試験の治験総括報告書に要約した〔4311 試験（Module 5.3.5.1）Section 12.4.6、4310 試験 延長パート（Module 5.3.5.1）Section 12.3.5、4255 試験 延長パート（Module 5.3.5.1）Section 12.3.5 及び 4159 試験（Module 5.3.4.2）Section 12.4.2〕。

安全性併合データ

MedDRA 検索により 18 例（9.7%）に 34 件（0.1 件／人・年）の事象が特定された（表 2.7.4.2-19）。9 件の注射部位反応〔注射部位蕁麻疹（7 件）、注射部位発疹（2 件）〕が MedDRA 検索により特定されたが、これらの事象は注射部位反応の項（2.7.4.2.2.3 項）で説明する。

- 1 件を除くすべての過敏症反応は非重篤で重症度は軽度又は中等度であった。大部分の過敏症反応が治験責任医師によりコンシズマブによる予防治療との因果関係は「なし」と判定された。
- すべての過敏症反応の転帰は「回復」と報告された（付録 2.7.4.7.3、Listing 12）。

5 件の過敏症反応が治験責任医師により追加のデータ収集が必要される有害事象と判定された（4311 試験：2 件、4255 試験：3 件）。5 件すべてが MedDRA 検索により特定された〔付録 2.7.4.7.3、Listing 12、4311 試験（Module 5.3.5.1）Appendix 16.2.7、Listing 16.2.7.7、4255 試験 延長パート（Module 5.3.5.1）Appendix 16.2.7、Listing 16.2.7.2〕。

インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者を併合したデータにおいて、12 例（9.2%）に 24 件（0.2 件／人・年）の有害事象が特定された。インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者における単位時間あたりの発現件数は同様であったが、発現した被験者の割合はインヒビターを保有する血友病 B 患者よりインヒビターを保有する血友病 A 患者でわずかに低かった〔ただし、報告した被験者数が少ないことから、解釈には注意が必要である（表 2.7.4.2-19）〕。

- インヒビターを保有する血友病 A 患者：4 例（5.1%）4 件（0.0 件／人・年）
- インヒビターを保有する血友病 B 患者：8 例（15.1%）20 件（0.3 件／人・年）

インヒビターを保有しない血友病 A 患者において、6 例（11.1%）に 10 件の有害事象が特定され、事象の単位時間あたりの発現件数はインヒビターを保有する血友病 A 患者及びインヒビターを保有する血友病 B 患者と同程度（0.1 件／人・年）であった。

インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者を併合したデータにおいて、基本語別で最も高頻度で特定された有害事象は、注射部位蕁麻疹〔3 例（2.3%）に 7 件の有害事象（2.7.4.2.2.3 項）〕及び過敏症〔3 例（2.3%）5 件の有害事象〕であった（表 2.7.4.2-19）。

- インヒビターを保有する血友病 A 患者：インヒビターを保有する血友病 A 患者において「過敏症」は報告されず、残りの事象の発現件数はそれぞれ 1 件であった。

- インヒビターを保有する血友病 B 患者：過敏症が最も高頻度で発現した事象であった〔3 例（5.7%）（0.1 件／人・年）〕。

インヒビターを保有しない血友病 A 患者において、1 例（1.9%）3 件（0.0 件／人・年）の過敏症、1 例（1.9%）2 件の斑状丘疹状皮疹以外は、いずれの事象も発現件数は 1 件ずつであった。

表 2.7.4.2-19　コンシズマブ投与群において発現した過敏症反応－MedDRA 検索－器官別大分類及び基本語－血友病の分類別－要約－HA、HAwI 及び HBwI－4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験

	HA			HAwI			HBwI			HAwI + HBwI			Total		
	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]
N	54			78			53			131			185		
PYE	75.7			91.6			65.6			157.1			232.8		
Total events	6	(11.1)	10 [0.1]	4	(5.1)	4 [0.0]	8	(15.1)	20 [0.3]	12	(9.2)	24 [0.2]	18	(9.7)	34 [0.1]
皮膚および皮下組織障害	5	(9.3)	7 [0.1]	1	(1.3)	1 [0.0]	4	(7.5)	6 [0.1]	5	(3.8)	7 [0.0]	10	(5.4)	14 [0.1]
湿疹	1	(1.9)	1 [0.0]	1	(1.3)	1 [0.0]	1	(1.9)	1 [0.0]	2	(1.5)	2 [0.0]	3	(1.6)	3 [0.0]
蕁麻疹	1	(1.9)	1 [0.0]	0			2	(3.8)	2 [0.0]	2	(1.5)	2 [0.0]	3	(1.6)	3 [0.0]
発疹	1	(1.9)	1 [0.0]	0			1	(1.9)	1 [0.0]	1	(0.8)	1 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
接触皮膚炎	0			0			1	(1.9)	2 [0.0]	1	(0.8)	2 [0.0]	1	(0.5)	2 [0.0]
斑状丘疹状皮疹	1	(1.9)	2 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	2 [0.0]
血管浮腫	1	(1.9)	1 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	1 [0.0]
貨幣状湿疹	1	(1.9)	1 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	1 [0.0]
一般・全身障害および投与部位の状態	0			2	(2.6)	2 [0.0]	4	(7.5)	8 [0.1]	6	(4.6)	10 [0.1]	6	(3.2)	10 [0.0]
注射部位蕁麻疹	0			0			3	(5.7)	7 [0.1]	3	(2.3)	7 [0.0]	3	(1.6)	7 [0.0]
注射部位発疹	0			1	(1.3)	1 [0.0]	1	(1.9)	1 [0.0]	2	(1.5)	2 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
顔面浮腫	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
免疫系障害	1	(1.9)	3 [0.0]	0			3	(5.7)	5 [0.1]	3	(2.3)	5 [0.0]	4	(2.2)	8 [0.0]
過敏症	1	(1.9)	3 [0.0]	0			3	(5.7)	5 [0.1]	3	(2.3)	5 [0.0]	4	(2.2)	8 [0.0]
胃腸障害	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
口唇腫脹	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0			0			1	(1.9)	1 [0.0]	1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
アレルギー性鼻炎	0			0			1	(1.9)	1 [0.0]	1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Total column.

6 例（3.2%）14 件の過敏症反応が治験責任医師によりコンシズマブによる予防治療との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された（表 2.7.4.2-20）。これらの大部分は注射部位反応であり、2.7.4.2.2.3 項で説明する。

2 件の過敏症反応（1 例の重篤な有害事象を含む）が治験薬投与の中止に至った（表 2.7.4.2-20）。以下に概略を示す。

- コンシズマブによる予防治療を受けた 1[redacted]歳の男性のインヒビターを保有する血友病 B 患者〔被験者 ID：[redacted]072、case 番号 713842、4311 試験（Module 5.3.5.2）Section 14.3.3〕は、投与開始 39 日に重度かつ重篤な「（医師記載事象名）アレルギー反応（allergic reaction）」が発現した。コンシズマブによる予防治療との因果関係は「あり」と判定された。全身の紅斑、皮膚の発疹を伴う全身のそう痒、持続性乾性咳嗽、腹痛などの症状があり、入院に至った。当該被験者は FIX に対する過敏症の既往歴があり、当該事象に至るまで数日間注射部位反応（蕁麻疹）を繰り返し発現した。治療薬として、抗ヒスタミン剤、コルチコステロイド及び鎮痛薬が使用された。被験者は当該事象から 6 日後に回復したと報告された。当該事象の発現から 5 日後に被験者の免疫グロブリン E 型抗薬物抗体が評価され、結果は陰性であった。ただし、追跡調査のための来院時、投与中止から約 240 日後に、抗コンシズマブ抗体が検出された（力価データは得られていない）〔Integrated summary of immunogenicity（Module 5.3.5.3）Section 4.7.3.2〕。当該被験者は過敏症の既往歴を有していた。
- コンシズマブによる予防治療を受けた 1[redacted]歳の男性のインヒビターを保有する血友病 B 患者（被験者 ID：[redacted]071、4311 試験（Module 5.3.5.2）Section 14.3.3）では、投与開始 18 日に非重篤な過敏症が認められ、コンシズマブによる予防治療との因果関係が「可能性あり」と判定された。当該事象により、治験薬投与は中止された（2.7.4.2.1.3 項）。「過敏症」の発現の 4 日前に、被験者は非重篤な「注射部位発疹」を発現した（2.7.4.2.2.3 項）。いずれの事象も重症度は中等度であり、被験者は 10 日以内に「回復」したと報告された。

表 2.7.4.2-20　因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定されたアレルギー／過敏症反応－MedDRA 検索－on treatment 観察期間－安全性解析対象集団－4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験

Trial/ Subject ID	Haem. type/ Age (years)/ BMI (kg/m^2)	AE no.	Onset / Duration (days)	SOC / PT / Reported term	Serious / Severity/ Relationship	Action / outcome
4311/[redacted]072	HBwI/ 1[redacted]/ 26.4	1	29 / 1	一般・全身障害および投与部位の状態/ 注射部位蕁麻疹/ Injection site urticaria	No / Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered/Resolved
		2	30 / 1	一般・全身障害および投与部位の状態/ 注射部位蕁麻疹/ Injection site urticaria	No / Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered/Resolved
		7	38 / 1	一般・全身障害および投与部位の状態/ 注射部位蕁麻疹/ Injection site urticaria	No / Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered/Resolved

Trial/ Subject ID	Haem. type/ Age (years)/ BMI (kg/m^2)	AE no.	Onset / Duration (days)	SOC / PT / Reported term	Serious / Severity/ Relationship	Action / outcome
		8	39 / 8	免疫系障害/ 過敏症/ Allergic reaction	Yes / Severe/ Probable	Drug interrupted/ Recovered/Resolved
4311/[redacted]071	HBwI/ 1[redacted]/ 21.9	1	14 / 7	一般・全身障害および投与部位の状態/ 注射部位発疹/ Exantema at the site of injection applicaton, progressive despite change of the pen	No / Moderate/ Probable	Drug interrupted/ Recovered/Resolved
		2	18 / 10	免疫系障害/ 過敏症/ Hypersensitivity	No / Moderate/ Possible	Drug withdrawn/ Recovered/Resolved
4311/[redacted]071	HBwI/ 1[redacted]/ 20.5 (JP)	7	664 / 1	一般・全身障害および投与部位の状態/ 注射部位蕁麻疹/ Injection site urticaria	No / Mild/ Possible	Dose not changed/ Recovered/Resolved
4311/[redacted]073	HBwI/ 2[redacted]/ 35.9	7	288 / 15	一般・全身障害および投与部位の状態/ 注射部位蕁麻疹/ Site injection reaction urticaria localised	No / Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered/Resolved
		8	293 / 5	一般・全身障害および投与部位の状態/ 注射部位蕁麻疹/ Site injection reaction urticaria localised	No / Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered/Resolved
		9	288 / 15	一般・全身障害および投与部位の状態/ 注射部位蕁麻疹/ Site injection reaction urticaria localised	No / Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered/Resolved
4255/[redacted]501	HA/ 4[redacted]/ 17.8	1	2 / 1	免疫系障害/ 過敏症/ Hypersensitivity reaction	No / Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered/Resolved
		2	3 / 1	免疫系障害/ 過敏症/ Hypersensitivity reaction	No / Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered/Resolved
		3	4 / 1	免疫系障害/ 過敏症/ Hypersensitivity reaction	No / Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered/Resolved
4159/[redacted]002	HA/ 3[redacted]/ 23.8	3	36 / 8	皮膚および皮下組織障害/ 斑状丘疹状皮疹/ Maculo-	No / Mild/ Possible	Dose not changed/ Recovered/Resolved

Trial/ Subject ID	Haem. type/ Age (years)/ BMI (kg/m²)	AE no.	Onset / Duration (days)	SOC / PT / Reported term	Serious / Severity/ Relationship	Action / outcome
				papular rash on legs and torso		

Notes: [a]Study day is calculated based on the treatment start date. Patient age and BMI are reported at baseline.
Abbreviations: AE: adverse event; BMI: body mass index; HA: haemophilia A without inhibitors; HBwI: haemophilia B with inhibitors; ID: identifier; MedDRA: medical dictionary for regulatory activities; OT: on-treatment analysis dataset; PT: preferred term; SOC: system organ class.

2.7.4.2.2.2.3　過敏症反応の要約

血友病の分類を通じて、MedDRA 検索により特定された多くの過敏症反応が複数の基本語にわたり 1、2 例の被験者から報告されていた。過敏症反応の大部分の重症度は軽度又は中等度であり、治験責任医師によりコンシズマブによる予防治療との因果関係は「なし」と判定された。2 件の有害事象が治験薬投与の中止に至った。すべての事象が転帰は「回復」と報告された。

全体の事象の単位時間あたりの発現件数は血友病の分類を通じて同様であった。過敏症は安全性併合データにおいて最も高頻度（2.2%）で特定された基本語であり、インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者の併合データにおいては 2.3%、インヒビターを保有する血友病 B 患者においては 5.7%、インヒビターを保有しない血友病 A 患者においては 1.9%であった。インヒビターを保有する血友病 A 患者においては「過敏症」の事象は報告されなかった。インヒビターを保有する血友病 A 患者、インヒビターを保有する血友病 B 患者及びインヒビターを保有しない血友病 A 患者それぞれの併合データのいずれにおいても特定の事象が多く発現することはなかった。

ノボ ノルディスク社は、SMQ（狭域用語）検索で特定した事象の大部分に関して、別の病因が考えられる又は時間的関係が認められなかったと評価した（付録 2.7.4.7.3、Listing 12）。治験責任医師により因果関係が「あり」と判定された過敏症 2 件については、コンシズマブと当該事象との因果関係を否定できないと判断した。

ノボ ノルディスク社の評価に基づき、基本語「過敏症」を副作用と判断した（2.7.4.2.2.12 項）。

2.7.4.2.2.3　注射部位反応

2.7.4.2.2.3.1　背景及び評価方法

他の注射剤と同様に、コンシズマブの皮下投与は注射部位反応を引き起こす可能性がある。注射部位反応（注射部位の発赤、腫脹、そう痒感、疼痛及び血腫）は、薬剤を皮下投与する際の潜在的なリスクである。皮下投与による注射部位反応は通常一過性で、重症度は軽度である。しかしながら、注射部位反応は稀にアレルギー反応に結びつくことがあり、極端な場合にはアナフィラキシー反応を含む 1 型過敏症反応を起こす。

すべての試験を通じて、注射部位反応を AE form 及び injection site reaction form に記録することとした。注射部位反応の徴候及び症状には、疼痛、しびれ、そう痒感、灼熱感、発赤、硬結、腫脹、陥没、斑点、血腫及び出血が含まれるが、これらに限定されない。

潜在的な注射部位反応については、安全性併合データの NNMQ 検索により特定した（MedDRA 検索用語については付録 2.7.4.7.6 に示した）。

追加のデータ収集を必要とする（4311 試験、4310 試験及び 4255 試験）又は MESI（4159 試験）として治験責任医師により報告された注射部位反応のうち、MedDRA 検索では特定できないものは、別途説明する。

2.7.4.2.2.3.2　注射部位反応の評価

安全性併合データから事前に定義した MedDRA 検索により特定した、on-treatment 観察期間中に発現した注射部位反応を、器官別大分類及び基本語別ならびに血友病の分類別に表 2.7.4.2-21 に要約し、付録 2.7.4.7.3、Listing 13 に一覧を示した。

On-treatment 観察期間中に発現した注射部位反応は、事前に定義した MedDRA 検索（表 2.7.4.2-21）及び付録 2.7.4.7.3、Listing 13 に基づいて、49 例（26.5%）で 102 件が特定された。

- 注射部位反応（穿刺部位出血）1 件を除き、いずれも非重篤であり、重症度は軽度又は中等度であり、転帰は「回復」であった。
- 発現時期に明らかな傾向は認められなかった。

On-treatment 期間中に発現し、追加のデータ収集が必要な有害事象として治験責任医師により報告されたすべての注射部位反応は、MedDRA 検索により特定された〔付録 2.7.4.7.3、Listing 13 及び 4311 試験（Module 5.3.5.1）Appendix 16.2.7、Listing 16.2.7.8、4310 試験 延長パート（Module 5.3.5.1）Appendix 16.2.7、Listing 16.2.7.4、及び 4255 試験 延長パート（Module 5.3.5.2）Appendix 16.2.7、Listing 16.2.7.3〕。4159 試験において、MESI として報告された注射部位反応はなかった〔4159 試験（Module 5.3.4.2）EOT Table 14.3.1.9〕。

インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者の併合データでは、31 例（23.7%）に 70 件（0.4 件／人・年）の有害事象が特定された。注射部位反応を発現した被験者の割合は、インヒビターを保有する血友病 B 患者と比較してインヒビターを保有する血友病 A 患者で低かった（表 2.7.4.2-21）。

- インヒビターを保有する血友病 A 患者：10 例（12.8%）で 21 件（0.2 件／人・年）の有害事象
- インヒビターを保有する血友病 B 患者：21 例（39.6%）で 49 件（0.7 件／人・年）の有害事象

インヒビターを保有しない血友病 A 患者において、18 例（33.3%）に 32 件（0.4 件／人・年）の有害事象が特定された。

インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者を併合したデータにおいて、コンシズマブの投与を受けた被験者における基本語別で最も高頻度（5%以上）でみられた有害事象は注射部位紅斑（7.6%）であった。

インヒビターを保有する血友病 A 患者とインヒビターを保有する血友病 B 患者の間で、最も高頻度（5%以上）で報告された注射部位反応の発現パターンと単位時間あたりの発現件数は、インヒビターを保有する血友病 B 患者でのみ報告された注射部位出血と注射部位蕁麻疹を除き、全体的に同様であった（表 2.7.4.2-21）。

インヒビターを保有しない血友病 A 患者の併合データにおいて、最も高頻度で報告された注射部位反応は、注射部位内出血（11.1%）、注射部位血腫（9.3%）及び注射部位出血（7.4%）であった。いずれの単位時間あたりの発現件数（0.1 件／人・年）も、インヒビターを保有する血友病 A 患者及びイン

ヒビターを保有する血友病 B 患者（単位時間あたりの発現件数の範囲 0.0～0.2 件／人・年）と同様であった。

38 例（20.5%）に認められた 67 件の注射部位反応（インヒビターを保有する血友病 A 患者：9 例に 19 件、インヒビターを保有する血友病 B 患者：16 例に 27 件、インヒビターを保有しない血友病 A 患者：13 例に 21 件）は、治験責任医師によりコンシズマブによる予防治療との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された（付録 2.7.4.7.3、Listing 13）。

注射部位反応によりコンシズマブによる予防治療の中止に至った被験者はいなかった。しかし、1 例は注射部位発疹の事象により一時的に治験薬投与を中止し、注射部位発疹の発現から数日後に過敏症のため治験薬投与の中止に至った。いずれの事象も回復した〔2.7.4.2.2.2.2 項（被験者 ID：4311/[redacted]071）〕。

重度の重篤な有害事象 1 件（穿刺部位出血）は MedDRA 検索で特定されたが、コンシズマブの投与との関連性はなかった。当該事象は手術のための採血により大腿動脈の動脈穿刺が実施された後の投与開始 232 日に発現した。当該事象は、治験責任医師によりコンシズマブとの因果関係は「なし」と判定され、20 日後に回復した。治験薬に対する処置は行われなかった〔被験者 ID：[redacted]401、case 番号 625558、4310 試験 延長パート（Module 5.3.5.2）Section 14.3.3〕。

表 2.7.4.2-21　コンシズマブ投与群において発現した注射部位反応－MedDRA 検索－器官別大分類及び基本語－血友病の分類別－要約－HA、HAwI 及び HBwI －4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験

	HA		HAwI		HBwI		HAwI + HBwI		Total	
	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]
N	54		78		53		131		185	
PYE	75.7		91.6		65.6		157.1		232.8	
Total events	18 (33.3)	32 [0.4]	10 (12.8)	21 [0.2]	21 (39.6)	49 [0.7]	31 (23.7)	70 [0.4]	49 (26.5)	102 [0.4]
一般・全身障害および投与部位の状態	18 (33.3)	32 [0.4]	10 (12.8)	21 [0.2]	21 (39.6)	49 [0.7]	31 (23.7)	70 [0.4]	49 (26.5)	102 [0.4]
注射部位紅斑	3 (5.6)	3 [0.0]	4 (5.1)	5 [0.1]	6 (11.3)	9 [0.1]	10 (7.6)	14 [0.1]	13 (7.0)	17 [0.1]
注射部位内出血	6 (11.1)	10 [0.1]	3 (3.8)	7 [0.1]	3 (5.7)	3 [0.0]	6 (4.6)	10 [0.1]	12 (6.5)	20 [0.1]
注射部位血腫	5 (9.3)	7 [0.1]	2 (2.6)	2 [0.0]	3 (5.7)	14 [0.2]	5 (3.8)	16 [0.1]	10 (5.4)	23 [0.1]
注射部位出血	4 (7.4)	8 [0.1]	0		4 (7.5)	9 [0.1]	4 (3.1)	9 [0.1]	8 (4.3)	17 [0.1]
注射部位そう痒感	2 (3.7)	2 [0.0]	2 (2.6)	3 [0.0]	1 (1.9)	1 [0.0]	3 (2.3)	4 [0.0]	5 (2.7)	6 [0.0]
注射部位蕁麻疹	0		0		3 (5.7)	7 [0.1]	3 (2.3)	7 [0.0]	3 (1.6)	7 [0.0]
注射部位腫脹	1 (1.9)	1 [0.0]	0		2 (3.8)	2 [0.0]	2 (1.5)	2 [0.0]	3 (1.6)	3 [0.0]
注射部位硬結	1 (1.9)	1 [0.0]	1 (1.3)	1 [0.0]	0		1 (0.8)	1 [0.0]	2 (1.1)	2 [0.0]
注射部位発疹	0		1 (1.3)	1 [0.0]	1 (1.9)	1 [0.0]	2 (1.5)	2 [0.0]	2 (1.1)	2 [0.0]
注射部位反応	0		1 (1.3)	1 [0.0]	1 (1.9)	1 [0.0]	2 (1.5)	2 [0.0]	2 (1.1)	2 [0.0]
注射部位知覚低下	0		0		1 (1.9)	1 [0.0]	1 (0.8)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]
注射部位疼痛	0		1 (1.3)	1 [0.0]	0		1 (0.8)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]
穿刺部位出血	0		0		1 (1.9)	1 [0.0]	1 (0.8)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Total column.

2.7.4.2.2.3.3　注射部位反応の要約

注射部位反応は 26.5%の被験者で報告され〔範囲：12.8%（インヒビターを保有する血友病 A 患者）～39.6%（インヒビターを保有する血友病 B 患者）〕、1 件の有害事象（治験責任医師によりコンシズマブとの因果関係は「なし」と判定された、基本語：穿刺部位出血）を除き、すべて非重篤、重症度は軽度又は中等度であり、転帰は「回復」と報告された。治験薬の投与中止に至った注射部位反応はなかった。1 件の非重篤な有害事象（注射部位発疹）は治験薬の一時的な投与中止に至った。

最も高頻度（安全性併合データで 5%以上）で報告された注射部位反応（注射部位紅斑、注射部位内出血及び注射部位血腫）については、インヒビターを保有する血友病 A 患者、インヒビターを保有する血友病 B 患者、及びインヒビターを保有しない血友病 A で単位時間あたりの発現件数は同様であった。

以上のことから、注射部位反応に関する安全性プロファイルは血友病の分類間で同程度であると考えられる。注射部位反応は、コンシズマブを含むいずれの皮下注射薬においても発現が予測されることから、報告された注射部位反応に関連する複数の基本語（「穿刺部位出血」を除く）を「注射部位反応」という用語で副作用の表に含めた（2.7.4.2.2.12 項）。穿刺部位出血は採血に関連して報告された事象のみであり、治験責任医師によりコンシズマブとの因果関係は「なし」と判定されたため（2.7.4.2.2.3.2 項）、これらの基本語からは「穿刺部位出血」を除外している。

2.7.4.2.2.4　投薬過誤

2.7.4.2.2.4.1　背景及び評価方法

コンシズマブの第 1 相試験では、投薬過誤は安全性データベースに叙述を含めるとともに、特に注目すべき医学的事象として報告することとした。コンシズマブの第 2 相試験（4255 試験及び 4310 試験）及び第 3 相試験（4311 試験）では、投薬過誤に関連する有害事象に関する追加データを「medication error event form」に記録し、臨床データベースに含めた。

すべての臨床試験において、投薬過誤は以下のとおり定義された。

- 誤った薬剤の投与
- 誤った投与経路による投与（例：皮下投与すべきものを筋肉内投与した）
- 危害を加える目的での大量服薬（例：自殺企図）
- 偶発的な低用量又は高用量の投与。ただし、重篤な有害事象の基準を満たしているかどうかにかかわらず、治験責任医師が被験者に何らかの臨床的影響をもたらす可能性が高いと判断する程度の用量である場合。

安全性併合データについては、投薬過誤の有害事象を網羅するために、事前に MedDRA 検索を定義した（付録 2.7.4.7.6）。追加のデータ収集（4311 試験、4310 試験及び 4255 試験）又は MESI（4159 試験）として治験責任医師が報告した投薬過誤のうち、MedDRA 検索では特定できないものは、すべて別途説明する。

2.7.4.2.2.4.2　投薬過誤の評価

安全性併合データから事前に定義した MedDRA 検索により特定した、on-treatment 観察期間中に発現した投薬過誤を、血友病の分類別に付録 2.7.4.7.3、Table 4 に要約し、表 2.7.4.2-22 に一覧を示す。治験

責任医師により AESI 又は MESI（4159 試験）として報告された投薬過誤は、各試験の治験総括報告書〔4311 試験（Module 5.3.5.1）Section 12.4.6、4310 試験 延長パート（Module 5.3.5.1）Section 12.3.5、4255 試験 延長パート（Module 5.3.5.2）Section 12.3.5、4159 試験（Module 5.3.4.2）Section 12.4.2〕に要約した。

4311 試験、4310 試験及び 4159 試験において 6 例（3.2%）で 8 件の投薬過誤が報告された（付録 2.7.4.7.3、Table 4）。On-treatment 観察期間中に発現し、追加のデータ収集を必要とした有害事象（又は 4159 試験では MESI）として治験責任医師により報告されたすべての投薬過誤は、MedDRA 検索で特定された〔4311 試験（Module 5.3.5.1）、Appendix 16.2.7、Listing 16.2.7.9、4310 試験 延長パート（Module 5.3.5.1）、Appendix 16.2.7、Listing 16.2.7.3 及び 4159 試験（Module 5.3.4.2）、EOT Table 14.3.1.9〕。

投薬過誤のうち 4 例の 6 件は過量投与〔最大 105 目盛り（意図した用量の約 5 倍）〕であり、残りの 2 件の有害事象は誤用量投与及び過少量投与の各 1 件であった。

- すべての投薬過誤の重症度は軽度であり、治験責任医師によりコンシズマブとの因果関係は「なし」と判定され、転帰は「回復」であった。
- 投薬過誤と関連する有害事象はなかった。
- 投薬過誤に関連して治験薬に対する処置は行われなかった。

8 件の投与過誤のうち 7 件はインヒビターを保有する血友病 A 患者で発現した〔5 例（6.4%）（0.1 件／人・年）。インヒビターを保有する血友病 B 患者では投薬過誤は報告されなかった。

誤って投与された最高用量は、意図された用量の約 500%（21 目盛りの代わりに 105 目盛り）であり、治験実施計画書の内容の誤解によるものと考えられた。投薬過誤は同日に解決し、被験者はコンシズマブによる予防治療を継続した〔4311 試験（Module 5.3.5.1）Section 12.4.6.3〕。さらに 1 例が、薬液の漏れがあり、体内に薬剤が注入されていないと考えたため 5 倍量（投与量 0.15 mg/kg）を注射したと報告した。コンシズマブの過量投与による臨床的に問題となる結果は認められず、当該事象は回復した〔4310 試験 延長パート（Module 5.3.5.1）Section 12.3.6〕。

5 件の投薬過誤は、1～2 目盛りの投与ミス（意図した用量を約 4～5%上回る又は下回る）であった〔4311 試験（Module 5.3.5.1）Section 12.4.6.3〕。

4159 試験のコンシズマブ 0.80 mg/kg 群において、インヒビターを保有しない血友病 A 患者 1 例（NN7415-4159/332001）で、誤用量投与が 1 件報告された。被験者は約 0.50 mL の代わりに 0.80 mL の過量投与を受けた〔4159 試験（Module 5.3.4.2）Section 12.4.2〕。

表 2.7.4.2-22　コンシズマブ投与群における投薬過誤－血友病の分類別－要約－HA、HAwI 及び HBwI－安全性解析対象集団－4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験

Trial/ Subject ID/ Haemophilia subtype	Age (years) / BMI (kg/m^2)	AE no.	Onset[a] / Duration (days)	SOC / PT	Serious / Severity / Relationship	Action / Outcome
Trial 4159						
4159/[redacted]001/ HA	2[redacted]/ 23.3	1	1/2	傷害、中毒および処置合併症/ 誤用量投与	No / Mild / Unlikely	Dose not changed / Recovered / Resolved
Trial 4310						
4310/[redacted]401/ HAwI	2[redacted]/ 20.7	2	212/2	傷害、中毒および処置合併症/ 過量投与	No / Mild / Unlikely	Dose not changed / Recovered / Resolved
Trial 4311						
4311/[redacted]071/ HAwI	3[redacted]/ 30.1	1	169/1	傷害、中毒および処置合併症/ 過量投与	No / Mild / Unlikely	Dose not changed / Recovered / Resolved
4311/[redacted]071/ HAwI	6[redacted]/ 23.2	3	382/28	傷害、中毒および処置合併症/ 過量投与	No / Mild / Unlikely	Not applicable / Recovered / Resolved
		4	438/84	傷害、中毒および処置合併症/ 過量投与	No / Mild / Unlikely	Not applicable / Recovered / Resolved
		5	551/31	傷害、中毒および処置合併症/ 過量投与	No / Mild / Unlikely	Not applicable / Recovered / Resolved
4311/[redacted]072/ HAwI	5[redacted]/ 26.9	3	141/29	傷害、中毒および処置合併症/ 過量投与	No / Mild / Unlikely	Not applicable / Recovered / Resolved
4311/[redacted]073/ HAwI	4[redacted]/ 24.3	15	111/48	傷害、中毒および処置合併症/ 過少量投与	No / Mild / Unlikely	Not applicable / Recovered / Resolved

Notes: [a]Study day is calculated based on the treatment start date. Patient age and BMI are reported at baseline.
Abbreviations: AE: adverse event; BMI: body mass index; HA. haemophilia A without inhibitors; HAwI: haemophilia A with inhibitors; HBwI: haemophilia B with inhibitors; ID: identifier; no.: number; PT: preferred term; SOC: system organ class.

2.7.4.2.2.4.3　投薬過誤の要約

コンシズマブの臨床試験において、偶発的過量投与を含む投薬過誤に関連する有害事象は稀であり、臨床的に問題となる結果をもたらすことはなかった。

コンシズマブによる予防治療は投薬過誤のリスクが高いと考えられないことから、通常の治療ガイダンス以外にさらにガイダンスを企業中核データシート（CCDS）（2.7.4.2.2.12 項）に含めることはしなかった。

2.7.4.2.2.5　炎症反応の増加

2.7.4.2.2.5.1　背景及び評価方法

TFPI は、凝固の最も強力なイニシエーターである組織因子に対する生体由来の阻害物質（インヒビター）である。組織因子は、凝固における役割に加えて、炎症を含む様々な凝固非依存的な過程に関与している。感染、敗血症、挫滅損傷など、組織因子発現が増加した病態生理学的状態では、炎症反応の増強が有害反応のリスクとなる可能性がある。動物モデルならびに *in vivo* 及び *in vitro* 非臨床毒性試験の結果から、組織因子の発現増加に関連する主なリスクは血栓症と考えられている（2.7.4.2.2.1 項）。

なお、スクリーニング時に全身治療が必要な全身性炎症状態を有する被験者は、コンシズマブの臨床試験から除外した。

安全性併合データについては、NNMQ（検索用語は付録 2.7.4.7.6 に示す）により、炎症反応の増加に関連する重篤な有害事象を特定した。

2.7.4.2.2.5.2　炎症反応の増加の評価

安全性併合データから事前に定義した MedDRA 検索により特定した、on-treatment 観察期間中に発現した重篤な有害事象を、器官別大分類及び基本語別ならびに血友病の分類別に付録 2.7.4.7.3、Table 5 に要約し、表 2.7.4.2-23 に一覧を示した。

6 例（3.2%）に 6 件（0.0 件／人・年）の重篤な有害事象が NNMQ 検索により特定され、そのうち 2 件の重篤な事象は COVID-19 であった。COVID-19 の 2 件（いずれも治験責任医師によりコンシズマブによる予防治療との因果関係は「なし」と判定された）を除き、特定の事象（基本語）が多く発現することはなかった。

- 5 例は回復し、1 例は死亡した（COVID-19、2.7.4.2.1.2 項）。
- コンシズマブによる予防治療を受けた 3 例（異型肺炎、COVID-19 及び消化管感染）は治験薬投与を一時中止し、1 例は治験薬投与を中止した〔転帰「死亡」の事象（COVID-19）による〕（表 2.7.4.2-23）。

6 件中 3 件の事象の重症度は軽度又は中等度であり（付録 2.7.4.7.2、Table 13 及び Table 12）、3 件の重篤な有害事象の重症度は重度であった〔各血友病の分類に 1 件ずつ（付録 2.7.4.7.2、Table 11）〕。

- 1 件は転帰「死亡」の事象（COVID-19）であり、治験責任医師によりコンシズマブによる予防治療との因果関係は「なし」と判定された（2.7.4.2.1.2 項）。
- 1 件（医師記載事象名「脳反応（encephalic reaction）」）は、治験責任医師によりコンシズマブによる予防治療との因果関係は「なし」と判定された。被験者は併存状態として「焦点性及び二次性全般化運動発作を示す構造てんかん」を有しており、治験責任医師によると、脳炎と診断されなかった。被験者は治験薬に対する処置なしに回復した。
- 1 件の異型肺炎が治験責任医師によりコンシズマブとの因果関係が「可能性あり」と判定され、41 日間のコンシズマブの一時投与中止に至った。

インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者を併合したデータでは、4 例（3.1%）4 件の重篤な有害事象が特定された〔いずれも 4311 試験（付録 2.7.4.7.2、Listing 14）〕。

- インヒビターを保有する血友病 A 患者：COVID-19 及び脳炎
- インヒビターを保有する血友病 B 患者：COVID-19（転帰「死亡」）及びカテーテル留置部位感染

インヒビターを保有しない血友病 A 患者では、残りの 2 件の重篤な有害事象が 2 例（3.7%）で報告された（異型肺炎及び消化管感染）。

表 2.7.4.2-23　コンシズマブ投与群において発現した炎症反応の増加－MedDRA 検索－重篤な有害事象－血友病の分類別－HA、HAwI 及び HBwI－安全性解析対象集団－4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験

Subject ID (case no.)/ Haem. type	Age (years) / BMI(kg/m^2)	AE no.	Onset[a] / Duration (days)	SOC / PT / Reported term	Serious / Severity/ Relationship	Action / Outcome
Trial 4311						
4311/[redacted]071 (825242)/ HAwI	3[redacted]/24.0	1	106/11	感染症および寄生虫症/ ＣＯＶＩＤ－１９/ Covid 19 Infection	Yes / Mild / Unlikely	Drug interrupted/ Recovered/ Resolved
4311/[redacted]071 (828148)/ HBwI	4[redacted]/42.4	5	553/22	感染症および寄生虫症/ ＣＯＶＩＤ－１９/ Covid 19 Infection	Yes / Severe / Unlikely	Drug withdrawn/ Fatal
4311/[redacted]074 (719109)/ HAwI	1[redacted]/20.1	1	35/4	感染症および寄生虫症/ 脳炎/ Encephalic Reaction	Yes / Severe / Unlikely	Dose not changed/ Recovered/ Resolved
4311/[redacted]071 (858726)/ HBwI	1[redacted]/18.0	13	714/23	感染症および寄生虫症/ カテーテル留置部位感染/ Skin Infection (Around Port Site)	Yes / Moderate / Unlikely	Dose not changed/ Recovered/ Resolved
Trial 4255						
4255/[redacted]501 (615079)/ HA	2[redacted]/23.9	24	324/44	感染症および寄生虫症/ 消化管感染/ Gastrointestinal Infection with Severe Vomiting	Yes / Moderate / Unlikely	Drug interrupted/ Recovered/ Resolved
4255/[redacted]501 (667399)/ HA	3[redacted]/27.7	13	540/11	感染症および寄生虫症/ 異型肺炎/ Atypical Pneumonia	Yes / Severe / Possible	Drug interrupted/ Recovered/ Resolved

Notes: [a]Study day is calculated based on the treatment start date. Patient age and BMI are reported at baseline.
Abbreviations: AE: adverse event; BMI: body mass index; HA: haemophilia A without inhibitors; haem. type: haemophilia subtype; HAwI: haemophilia A with inhibitors; HBwI: haemophilia B with inhibitors; ID: identifier; MedDRA: medical dictionary for regulatory activities; PT: preferred term; SAE: serious adverse event; SOC: system organ class.

2.7.4.2.2.5.3　炎症反応の増加の要約

全体として、コンシズマブによる予防治療がいずれの血友病の分類においても炎症反応のリスクを増加させるという兆候は認められなかった。NNMQ 検索では重篤な事象はほとんど特定されず、大部

分（6 件中 5 件）が治験責任医師によりコンシズマブによる予防治療との因果関係は「なし」と判定された。

ノボ ノルディスク社は、一覧表（表 2.7.4.2-23）に記載された事象の医学的評価に基づき、これらの事象はコンシズマブによる予防治療と因果関係はないと考える。

2.7.4.2.2.6　出血傾向の増加

2.7.4.2.2.6.1　背景及び評価方法

凝固系が過剰に活性化されると、血栓症だけでなく凝固因子の消費により出血が起こる可能性がある。

第 1 相試験の 4159 試験で認められたフィブリノゲンの減少傾向に基づき（ただし、フィブリノゲンの平均値は試験期間を通じて基準範囲内で推移した）〔4159 試験（Module 5.3.4.2）EOT Table 14.3.5.22〕、コンシズマブの臨床試験において「出血傾向の増加」に焦点をあてた。完了した 2 つの第 2 相試験（4310 試験及び 4255 試験）及び第 3 相試験の 4311 試験（主要解析の cut-off まで）において、フィブリノゲンの減少は認められなかった（2.7.4.2.2.6.2 項）。

スクリーニング時にフィブリノゲン値が臨床検査値の基準範囲下限を下回っていた被験者は、コンシズマブの臨床試験から除外した。

出血傾向の増加の評価は、フィブリノゲンのベースラインからの変化量の平均値の試験別の評価に基づいている。評価は安全性解析対象集団に基づく。個々の試験に用いた解析対象集団の定義については、2.7.4.1.1.5.5 項に示した。

フィブリノゲンを含む凝固因子の臨床的に問題のある変化はすべて有害事象として報告することとし、付録 2.7.4.7.2、Table 2（器官別大分類及び基本語別のすべての有害事象の要約）に含め、2.7.4.2.1 項の有害事象の解析に示した。フィブリノゲンの臨床的に問題のある変化に関連する有害事象は、該当する場合、2.7.4.2.2.6.2 項に要約する。

詳細については、各試験の治験総括報告書に示した〔4311 試験（Module 5.3.5.1）Section 12.5、4310 試験 延長パート（Module 5.3.5.1）Section 12.4、4255 試験 延長パート（Module 5.3.5.2）Section 12.4、4159 試験（Module 5.3.4.2）Section 12.5、3813 試験（Module 5.3.3.1）Section 12.4、3981 試験（Module 5.3.3.1）Section 12.4 及び 3986 試験（Module 5.3.3.1）Section 12.5〕。

2.7.4.2.2.6.2　出血傾向の増加の評価

血友病患者を対象とした反復投与試験（4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験）

4311 試験－第 3 相試験－インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者

フィブリノゲンは試験の主要パートを通じて安定しており、基準範囲内であり、コンシズマブ濃度との明らかな相関は認められなかった〔4311 試験（Module 5.3.5.1）TFL Figures 14.3.5.4 及び 14.3.5.29〕。明らかな臨床的に問題のある変化も、コンシズマブによる予防治療群（治療群 2～4）と出血時治療群（治療群 1）との間に明らかな違いも認められなかった。

- ベースライン値（出血時治療の治療群 1 は来院 2/2a、コンシズマブによる予防治療の治療群 2～4 は来院 2a）から 24 週目までの変化量の平均値（標準偏差）は、コンシズマブによる予防治療群（治療群 2～4）で-0.38 g/L（0.84）、出血時治療の治療群 1 で-0.25 g/L（0.96）であった。

4311 試験では血中フィブリノゲン減少が 1 件報告された〔4311 試験（Module 5.3.5.1）、Appendix 16.2.7、Listing16.2.7.1 及び TFL Listing 14.3.4〕。当該被験者（被験者 ID：[redacted]073、インヒビターを保有する血友病 A 患者）において投与開始 195 日に非重篤な有害事象として医師記載事象名「フィブリノゲン低値（1.86 g/L）〔low value of fibrinogen (1.86 g/L)〕」が認められた。当該有害事象の重症度は軽度であり、コンシズマブによる予防治療との因果関係は「可能性あり」と判定され、転帰は 36 日後に「回復」と報告された。治験薬に対する処置は行われなかった。

<u>4310 試験－第 2 相試験－インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者</u>

4310 試験では、フィブリノゲンの平均値の減少傾向は認められなかった。コンシズマブによる予防治療を受けた被験者のフィブリノゲンの平均値は安定しており、全試験期間を通じて基準範囲内であった。ベースラインから投与終了時〔76 週（来院 16 の最後の測定値）〕までの変化量の平均値（標準偏差）は-0.48 g/L（0.84）であり、コンシズマブ濃度との間に明らかな相関は認められなかった〔4310 試験 延長パート（Module 5.3.5.1）EOT Table 14.3.5.21 及び EOT Figure 14.3.5.36〕。

試験の主要パートにおいて、明らかな臨床的に問題のある変化も、コンシズマブによる予防治療と出血時治療（エプタコグ アルファ）との間に明らかな違いも認められなかった。

- ベースラインから 24 週時（来院 9 の最後の測定値）までの変化量の平均値（標準偏差）は、コンシズマブによる予防治療群が-0.31 g/L（0.70）に対し、出血時治療群は 0.16 g/L（0.46）であった〔4310 試験 主要パート（Module 5.3.5.1）EOT table 14.3.5.21〕。

<u>4255 試験－第 2 相試験－インヒビターを保有しない血友病 A</u>

4255 試験では、フィブリノゲンの平均値の減少傾向は認められなかった。フィブリノゲンの平均値は、全試験期間を通じて安定しており、基準範囲内であった。ベースラインから投与終了時〔76 週（来院 16 の最後の測定値）〕までの変化量の平均値（標準偏差）は 0.19 g/mL（0.51）であり、コンシズマブ濃度との間に明らかな相関は認められなかった〔4255 試験 延長パート（Module 5.3.5.2）EOT Table 14.3.5.20 及び EOT Figure 14.3.5.34〕。

4255 試験では血中フィブリノゲン減少が 1 件報告された〔4255 試験 延長パート（Module 5.3.5.2）Appendix16.2.7、Listing 16.2.7.1〕。当該被験者（被験者番号 [redacted]501）は投与開始 176 日に非重篤な有害事象である医師記載事象名「フィブリノゲン低値（low value of fibrinogen）」を報告した〔投与開始 175 日のフィブリノゲンは、ベースライン時の 2.58 g/L に対して 2.27 g/L であった（基準範囲：2～4 g/L）〕。当該有害事象の重症度は軽度であり、コンシズマブとの因果関係は「あり」と判定され、転帰は 33 日後に「回復」と報告された。当該被験者は B 型肝炎及び C 型肝炎感染の既往があった。治験薬に対する処置は行われなかった。なお、当該被験者のフィブリノゲンは、試験期間を通じて基準範囲内（2～4 g/L）を維持していた。

<u>4159 試験－第 1 相試験－インヒビターを保有しない血友病 A</u>

トロンビン及びプラスミンの基質であるフィブリノゲンは、0.50 mg/kg 及び 0.80 mg/kg のいずれの用量においても、ベースラインと比較して約 20%低下したが、基準値範囲内であり、投与期間終了時に最低値に達した〔4159 試験（Module 5.3.4.2）Section 12.5 及び EOT Table 14.3.5.22〕。

しかし、フィブリノゲンの平均値はいずれも試験期間中基準範囲内であり、出血傾向の増加は認められなかった。コンシズマブによる予防治療群（0.25、0.5 及び 0.80 mg/kg）のベースラインから投与終了時（来院 13）までの変化量の平均値は、それぞれ-0.06、-0.38 及び-0.60 g/L であったのに対し、プラセボ群では-0.01 g/L であった。

その他の臨床薬理試験

3891 試験及び 3986 試験では、フィブリノゲンに注目すべき変化は認められなかった。

3813 試験では、健康被験者及び血友病患者にコンシズマブを単回静脈内及び皮下投与した（用量の範囲：0.5～9000 µg/kg）。健康被験者及び血友病患者の一部で、コンシズマブの最高用量投与後にフィブリノゲン濃度が一過性に低下する傾向が認められた（ただし、これは中央検査機関の定める基準範囲が高かったことによる可能性が考えられた）。しかし、被験者内及び被験者間変動が大きく、この潜在的な濃度低下の理由は不明であったことから、確定的な結論を下すことはできなかった。

血液学的検査（血小板数を含む）、血液生化学的検査、尿検査、バイタルサイン、心電図又はコンシズマブ投与後の身体所見において、ベースラインからの臨床的に重要な変化は認められなかった。

2.7.4.2.2.6.3　出血傾向の増加の要約

血友病患者を対象とした反復投与試験において、フィブリノゲンの平均値について臨床的に問題のある変化は試験期間を通じて認められなかった。

2.7.4.2.2.7　稀な事象

2.7.4.2.2.7.1　背景及び評価方法

臨床開発中のいずれの医薬品においても、確実に発現頻度の低い薬剤誘発性の事象を評価し、治験薬との因果関係を評価するために、稀な事象は注目すべき安全性領域である。

一般的ではなく又は頻度の低い事象を特定するために、NNMQ「稀な事象」（付録 2.7.4.7.6）を用いて安全性併合データについて検索を行った。

2.7.4.2.2.7.2　稀な事象の評価

安全性併合データから事前に定義した MedDRA 検索により特定した、on-treatment 観察期間中に発現した稀な事象を器官別大分類及び基本語別ならびに血友病の分類別に表 2.7.4.2-24 に要約した。

稀な事象の検索では、安全性に関する懸念は特定されなかった。12 例（6.5%）に 13 件（0.1 件／人・年）の有害事象が特定された（表 2.7.4.2-24）。複数の器官別大分類にわたって稀な事象が報告されており、明らかな発現パターンや特定の事象が多くみられることはなかった。

- すべての事象の重症度は軽度又は中等度であり、大部分（13 件中 12 件）の事象は非重篤であり、13 件中 10 件の事象では、転帰は「回復」又は「軽快」として報告された（付録 2.7.4.7.2、Table 13 及び Table 12）。コンシズマブとの因果関係は「なし」と判定された重篤な事象、医師記載事象名「意識消失（unconscious）」が 1 件報告された。当該被験者は事象の発現前日に飲酒していた。事象発現日に転帰は「回復」と報告された〔4310 試験 延長パート（Module 5.3.5.1）Section 14.3.3、被験者 ID：[redacted]402、case 番号 644336〕。

- 2 件の非重篤な事象（血小板減少症、血小板数減少）については、治験責任医師によりコンシズマブとの因果関係が「可能性あり」と判定された。いずれの事象も転帰は「回復」と報告された。
- 治験薬に対する処置に至った稀な事象はなかった。

インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者の併合データでは、稀な事象を報告した被験者の割合（131 例中 8 例）及び単位時間あたりの発現件数（0.1 件／人・年）は、安全性併合データ全体と同程度であった（表 2.7.4.2-24）。

- インヒビターを保有する血友病 A 患者 7 例（78 例中）で 8 件の非重篤な稀な事象が報告されたのに対し、インヒビターを保有する血友病 B 患者では 1 例の重篤な有害事象（意識消失）が報告された。
- インヒビターを保有する血友病 A 患者の併合データでは、非重篤かつ軽度の 2 件のジルベール症候群を除き、すべての事象が単一の基本語として報告された。2 件のジルベール症候群はいずれも、治験責任医師によりコンシズマブによる予防治療との因果関係は「なし」と判定された〔4311 試験（Module 5.3.5.2）Appendix 16.2.7、Listing 16.2.7.1〕。
- インヒビターを保有する血友病 A 患者 3 例 3 件〔ジルベール症候群（2 例）及び脂肪肝〕の事象の転帰は「未回復」と報告された。いずれも重症度は軽度であり、コンシズマブによる予防治療との因果関係は「なし」と判定された。

インヒビターを保有しない血友病 A 患者では、4 例（54 例中）に 4 件の非重篤の稀な事象が報告され（表 2.7.4.2-24）、単位時間あたりの発現件数（0.1 件／人・年）はインヒビターを保有する血友病 A 患者及びインヒビターを保有する血友病 B 患者と同様であった。このうち 2 件は、治験責任医師によりコンシズマブとの因果関係が「可能性あり」と判定された。すべての事象の転帰は「回復」と報告された。

2.7.4.2.2.7.3　稀な事象の要約

NNMQ による稀な事象の検索では、特定された有害事象はわずかであり、安全性に関する懸念は示されなかった。報告された事象の重症度は軽度又は中等度であり、基本語又は血友病の分類（インヒビターを保有する血友病 A 患者、インヒビターを保有する血友病 B 患者及びインヒビターを保有しない血友病 A 患者）を通じて、特定の事象が多く発現することはなかった。

表 2.7.4.2-24　コンシズマブ投与群において発現した稀な事象－MedDRA 検索－器官別大分類及び基本語－血友病の分類別－要約－HA、HAwI 及び HBwI－安全性解析対象集団－4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験

	HA			HAwI			HBwI			HAwI + HBwI			Total		
	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]
N	54			78			53			131			185		
PYE	75.7			91.6			65.6			157.1			232.8		
Total events	4	(7.4)	4 [0.1]	7	(9.0)	8 [0.1]	1	(1.9)	1 [0.0]	8	(6.1)	9 [0.1]	12	(6.5)	13 [0.1]
心臓障害	1	(1.9)	1 [0.0]	2	(2.6)	2 [0.0]	0			2	(1.5)	2 [0.0]	3	(1.6)	3 [0.0]
動悸	1	(1.9)	1 [0.0]	1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
頻脈	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
先天性、家族性および遺伝性障害	0			3	(3.8)	3 [0.0]	0			3	(2.3)	3 [0.0]	3	(1.6)	3 [0.0]
ジルベール症候群	0			2	(2.6)	2 [0.0]	0			2	(1.5)	2 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
包茎	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
血液およびリンパ系障害	1	(1.9)	1 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	1 [0.0]
血小板減少症	1	(1.9)	1 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	1 [0.0]
胃腸障害	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
口唇腫脹	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
一般・全身障害および投与部位の状態	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
顔面浮腫	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
肝胆道系障害	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
脂肪肝	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
臨床検査	1	(1.9)	1 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	1 [0.0]
血小板数減少	1	(1.9)	1 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	1 [0.0]
神経系障害	0			0			1	(1.9)	1 [0.0]	1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
意識消失	0			0			1	(1.9)	1 [0.0]	1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
皮膚および皮下組織障害	1	(1.9)	1 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	1 [0.0]

Rare events on concizumab - MedDRA search - by system organ class and preferred term - by haemophilia type - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	HA		HAwI		HBwI		HAwI + HBwI		Total	
	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]
血管浮腫	1 (1.9)	1 [0.0]	0		0		0		1 (0.5)	1 [0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Total column.

2.7.4.2.2.8　肝に関する事象

2.7.4.2.2.8.1　　背景及び評価方法

背景

肝障害は、コンシズマブの作用機序及び血友病の病態生理に基づき、臨床開発プログラムにおいて事前に規定された安全性の関心領域ではなかった。コンシズマブは内皮細胞上の TFPI への結合及びその後の複合体の消失によって起こる標的介在性の薬物動態を有し、これによりコンシズマブの非線形性の消失は説明される。血漿中濃度が低くなると、コンシズマブは主に標的を介して消失するが、血漿中濃度が高くなると Fc 受容体を介したエンドサイトーシスとリソソームでの分解を介した線形の消失過程が優位になる（Module 2.7.2.3.1）。したがって、他のモノクローナル抗体と同様に、コンシズマブが毒性代謝物の産生を介して薬物性肝障害を誘発する可能性は低いと考えられる[26]。

しかし、1980 年代半ばまでは汚染された凝固因子濃縮製剤による治療が行われていたため、C 型肝炎ウイルスは血友病の成人患者に広く蔓延しており、その結果、これらの患者において慢性肝疾患のリスクは増加している[27,28,29]。

スクリーニング時に肝機能障害又は重度の肝疾患〔各試験の治験実施計画書（表 2.7.4.2-1 に示す各治験総括報告書の Appendix 16.1.1）で定義〕が認められた被験者は、コンシズマブの臨床試験から除外した。また、スクリーニング時に活動性 B 型肝炎又は C 型肝炎の感染が確認された被験者は、3813 試験（すべての健康被験者及び HIV 陽性血友病患者について）、3981 試験、3986 試験及び 4159 試験から除外した。

評価方法

肝障害及び臨床検査値に関するデータは、いずれも安全性解析対象集団に基づき評価された。解析データセット及び観察期間については、2.7.4.1.1.5.5 項に示した。

ベースライン時に ALT 又は AST の高値を示した安全性併合データ内の被験者数の概要を表 2.7.4.5-1 に示す。また、2.7.4.5.1.4 項で安全性併合データにおけるコンシズマブによる予防治療の全体的な有害事象プロファイルをベースラインの肝機能別に評価する。

肝機能に関する臨床検査

臨床開発プログラムにおけるコンシズマブの肝臓に対する安全性を十分に評価することを目的として、ALT、AST、アルカリホスファターゼ（ALP）及び総ビリルビン（TBL）を測定するために、すべての試験で血液試料を採取した。血液試料の臨床検査分析は中央検査機関が実施した。

試験間でサンプリングの頻度に違いがあるため、評価は安全性併合データを構成する試験について試験ごとに行うこととした（2.7.4.1.1.6.5 項）。

ALT 又は AST の基準値上限の 3 倍超と総ビリルビンの基準値上限の 2 倍超が同時に発生した場合

薬剤性肝障害（DILI）はよく知られており、重症例では急性肝不全に至る可能性がある。DILI を引き起こすことが知られている薬剤でも重度の DILI の頻度は非常に低い（1/10,000 未満）ため、重度の肝毒性を有する薬剤の臨床開発プログラム中であっても、このような事象は稀である[30]。したがって、重度の DILI の症例を同定することは、症例が稀であり、様々な症状を呈する可能性があることから非常に困難である。このため、コンシズマブの肝臓に対する安全性は、FDA ガイダンス「Drug-induced

liver injury: premarketing clinical evaluation」[30]に従い、重症度が低い所見の発現率に基づいて評価されている。

最もよく知られている重度 DILI の予測因子は Hy's law として知られており、血清アミノトランスフェラーゼの増加（AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍を超える）かつビリルビンの増加（基準値上限の 2 倍を超える）を伴い、かつ胆管閉塞又はビリルビン抱合能の障害のエビデンスがなく、別の病因（ウイルス性肝炎、アルコール性又は自己免疫性肝炎、その他の肝毒性薬物など）がないことなどが挙げられる[30]。このような潜在的事象については 2.7.4.2.2.8.2 項で検討する。

薬剤性の重篤な肝毒性の評価（eDISH）プロット〔基準値上限の倍数で ALT と AST 対 TBL をプロット（両軸ともに対数）〕を用いて、AST 又は ALT 及び TBL の高値の関係性を示す。

有害事象

コンシズマブの肝安全性は、NNMQ「薬剤と関連する肝障害－包括的検索」を用いた検索で特定された有害事象に基づいて評価した（検索用語については付録 2.7.4.7.6 に示した）。評価は安全性併合データに基づく（2.7.4.2.2.8.3 項）。

2.7.4.2.2.8.2　肝機能検査

中心傾向（central tendencies）

血友病患者を対象とした 4 つの反復投与試験すべてにおいて、肝機能マーカー（AST、ALT、ALP 及び TBL）が定期的な間隔で評価された。

いずれの治療群又は反復投与試験においても、インヒビターを保有する血友病 A 患者、インヒビターを保有する血友病 B 患者及びインヒビターを保有しない血友病 A 患者で評価したいずれの肝機能マーカー（ALT、AST、ALP 及び TBL）についても、ベースラインからの臨床的に問題のある変化は認められなかった。詳細については、各試験の治験総括報告書に示した〔431 試験（Module 5.3.5.1）TFL Tables 14.3.5.60～14.3.5.62 及び 14.3.5.64、4310 試験 主要パート（Module 5.3.5.1）EOT Table 14.3.14～14.3.5.16、4310 試験 延長パート（Module 5.3.5.1）EOT Tables 14.3.14～14.3.5.16、4255 試験 延長パート（Module 5.3.5.2）EOT Tables 14.3.5.14～14.3.5.16、4159 試験（Module 5.3.4.2）EOT Tables 14.3.5.2～14.3.5.5〕。

4311 試験の 4 例では、ベースライン時に肝酵素上昇（ALT 又は AST が基準値上限の 1.5 倍以上）が認められた〔4311 試験（Module 5.3.5.1）TFL Listing 14.3.4.1〕。4311 試験でコンシズマブを投与した被験者のベースラインの肝機能別（正常対 ALT 又は AST が基準値上限の 1.5 倍以上）の経時変化の箱ひげ図を、ALT 及び AST についてそれぞれ付録 2.7.4.7.4、Figure 4 及び Figure 5 に示した。ALT 及び AST が高値（基準値上限の 1.5 倍超）の被験者では、ALT 及び AST の平均値がベースラインから最初に増加した後、24 週にはベースライン値に近づく傾向がみられた。試験期間中、肝機能が正常な被験者における ALT 又は AST の平均値の臨床的に問題のある変化は認められなかった。有害事象の評価（2.7.4.5.1.4 項）に基づくと、肝酵素上昇（ALT 又は AST が基準値上限の 1.5 倍以上）が認められた被験者において、コンシズマブの予防治療による肝安全性に対するリスク増大の徴候は認められなかった。

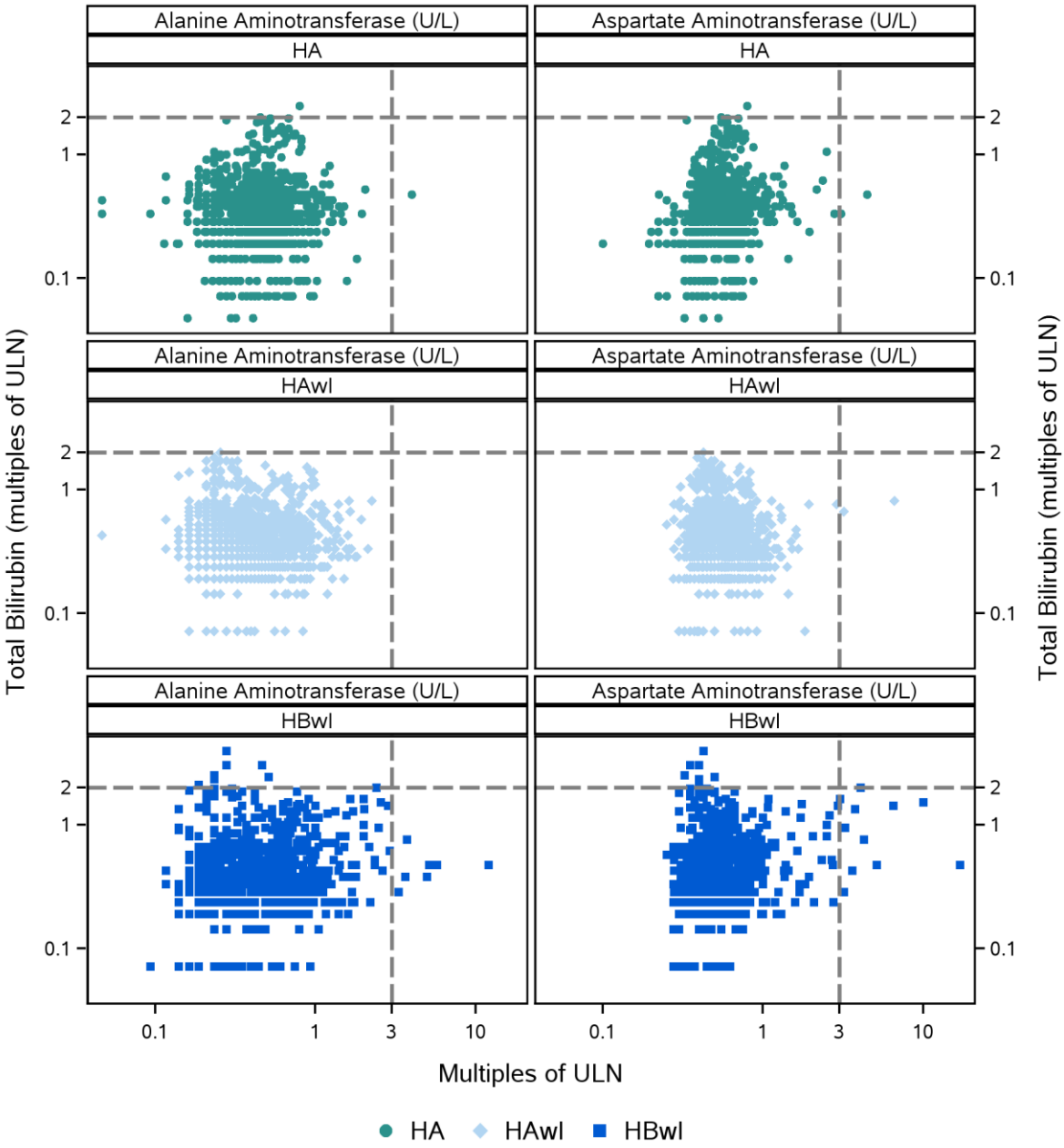
ALT 又は AST の基準値上限の 3 倍超と総ビリルビンの基準値上限の 2 倍超が同時に発生した事例

血友病の分類別の基準値上限に対する比を用いた ALT 及び AST 対 TBL のプロット（eDISH プロット）を図 2.7.4.2-7 に示す。ALT／AST が基準値上限の 3 倍を超え、TBL が基準値上限の 2 倍を超える被験者は、eDISH プロットの右上象限にプロットされる。なお、当該図では、個々の被験者についてすべての来院から得られた値をプロットしている。

重度の肝毒性の基準である Hy's law を満たした被験者はいなかった。図に示すように、AST 又は ALT の増加が認められた被験者は数例存在したが、ビリルビンが基準値上限の 2 倍を超えて同時に増加した被験者は認められなかった〔4311 試験（Module 5.3.5.1）TFL Table 14.3.5.68、4310 試験 延長パート（Module 5.3.5.1）EOT Table 14.3.5.32、4255 試験 延長パート（Module 5.3.5.2）EOT Table 14.3.5.30〕。

アルコールによる脂肪肝の既往歴を有する 3[redacted]歳の男性のインヒビターを保有する血友病 B 患者（日本人、被験者 ID：[redacted]401）において、48 週（投与開始 344 日）にビリルビンが基準値上限の 2 倍超（42 µmol/L）、64 週（投与開始 456 日）に ALT が基準値上限の 3 倍超（160 U/L）、118 週（投与開始 570 日）及び 126 週（投与開始 624 日）に AST が基準値上限の 5 倍超（360 U/L 及び 235 U/L）となった〔4310 試験 延長パート（Module 5.3.5.1）EOT Listing 14.3.4.2〕。投与開始 344 日に非重篤な有害事象（アルコール性脂肪肝）が報告され、コンシズマブによる予防治療との因果関係は「なし」と判定された。治験薬に対する処置は行われず、50 日後に転帰は「回復」と報告された。当該被験者は、中央検査機関のデータベースにある Hy's law の臨床検査基準を満たすものとして報告されたが、「アルコールによる脂肪肝」という別の病因のため、重篤な有害事象の報告基準を満たしていなかった。

図 2.7.4.2-7　eDISH プロットー総ビリルビン対 ALT 及び ASTーscatter plotーHA、HAwI 及び HBwI ー安全性解析対象集団ー4159 試験、4310 試験、4255 試験及び 4311 試験



HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, ULN: upper limit of normal.
All arms are included.

Notes: TBL [x ULN] vs ALT [x ULN] (left panel) and TBL [x ULN] vs AST [x ULN] (right panel). Scatter plot represents all visits.

Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; eDISH: evaluation of drug-induced serious hepatotoxicity; TBL = total bilirubin; ULN = upper level of normal

2.7.4.2.2.8.3　MedDRA 検索の結果

On-treatment 観察期間中に発現した有害事象のうち、安全性併合データの SMQ 検索により特定された有害事象を、器官別大分類及び基本語別ならびに血友病分類別に付録 2.7.4.7.3、Table 6 に要約し、表 2.7.4.2-25 に一覧を示す。

当該患者集団で予想された通り、ベースライン時に肝機能パラメータに異常が認められた被験者も存在した〔4311 試験（Module 5.3.5.1）EOT Listing 14.3.4.1、4310 試験 延長パート（Module 5.3.5.1）EOT Listing 14.3.4.2、4255 試験 延長パート（Module 5.3.5.2）EOT Listing 14.3.4.2、4159 試験（Module 5.3.4.2）EOT Listing 14.3.4.3〕。

SMQ 検索により、8 例（4.3%）11 件の有害事象が特定された（付録 2.7.4.7.3、Table 6）。

- 肝障害に関連して報告された重篤な有害事象はなかった。
- すべての事象の重症度は軽度又は中等度であり、多くの転帰は「回復」又は「軽快」として報告された。
- 治験薬に対する処置に至った事象はなかった。

インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者の併合データでは、4 例（3.1%）で 5 件（0.0 件／人・年）の有害事象が SMQ 検索により特定された。

- インヒビターを保有する血友病 A 患者：2 例（78 例中）で 2 件（血中フィブリノゲン減少、脂肪肝）
- インヒビターを保有する血友病 B 患者：2 例（53 例中）で 3 件〔肝酵素上昇及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（同一被験者）、肝機能検査値低下〕

インヒビターを保有しない血友病 A 患者の併合データでは、54 例中 4 例（7.4%）で 6 件（0.1 件／人・年）の有害事象が特定された。

インヒビターを保有する血友病 A 患者、インヒビターを保有する血友病 B 患者及びインヒビターを保有しない血友病 A 患者では、特定の事象が明らかに多く発現することはなかった。

4 例で 6 件の有害事象が、コンシズマブによる予防治療との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された（表 2.7.4.2-25）。なお、これらの事象のうち 4 件は「血中フィブリノゲン減少」（2 件）及び「アンチトロンビン III 減少」（同一被験者で 2 件）であり、それぞれ 2.7.4.2.2.6 項及び 2.7.4.3.2.3 項で説明した。残りの因果関係が「可能性あり」と判定された肝機能関連の事象は、インヒビターを保有しない血友病 A 患者 1 例に 2 件報告された〔4255 治験 延長パート（Module 5.3.5.2）Appendix 16.2.7、Listing 16.2.7.1 及び EOT Listing 14.3.4〕。

4255 試験の当該被験者（被験者 ID：[redacted]502）は、投与開始 179 日に医師報告事象名「AST 上昇（elevated AST）」及び「ビリルビン上昇（elevated bilirubin）」を報告した〔投与開始 178 日の AST は 90 U/L（ベースライン時 34 U/L）、総ビリルビンは 22 µmol/L（ベースライン時 12 µmol/L）〕。いずれの事象も非重篤で、重症度は軽度であり、治験責任医師によりコンシズマブによる予防治療との因果関係は「可能性あり」と判定され、それぞれ 48 日後及び 222 日後に転帰「回復」と報告された。当該被験者は以前に AST の変動がみられていたが、有害事象は報告されていなかった。治験薬に対する処置は行わず、被験者はコンシズマブによる予防治療を継続したが、肝機能パラメータに関連する追加の有害事象は報告されなかった。

表 2.7.4.2-25　コンシズマブ投与群において発現した肝障害—MedDRA 検索—血友病の分類別－HA、HAwI 及び HBwI－安全性解析対象集団－4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験

Subject ID / Haemophilia subtype	Age (years) / BMI (kg/m^2)	AE no.	Onset[a] / Duration (days)	System organ class / Preferred term	Serious / Severity/ Relationship	Action / Outcome
Trial 4311						
[redacted]073/HAwI	2[redacted]/22.2	8	195/36	臨床検査/ 血中フィブリノゲン減少	No / Mild/ Possible	Dose not changed/ Recovered/ Resolved
[redacted]071/HBwI	4[redacted]/42.4	3	554/21	臨床検査/ 肝機能検査値低下	No / Moderate/ Unlikely	Not applicable/ Recovering/ Resolving
[redacted]071/HBwI	2[redacted]/26.6	2	1/408	臨床検査/ アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	No / Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered/ Resolved
[redacted]072/HAwI	4[redacted]/22.5	5	116/-	臨床検査/ 脂肪肝	No / Mild/ Unlikely	Not applicable/ Not Recovered/ Not Resolved
Trial 4310						
[redacted]401/HBwI	2[redacted]/26.2	8	624/-	臨床検査/ 肝酵素上昇	No / Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Not Recovered/Not Resolved
Trial 4255						
[redacted]501/HA	1[redacted]/28.7	5	398/51	臨床検査/ 肝酵素上昇	No / Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered/ Resolved
[redacted]502/HA	1[redacted]/22.6	2	179/222	臨床検査/ 血中ビリルビン増加	No / Mild/ Possible	Dose not changed/ Recovered/ Resolved
		3	179/48	臨床検査/ アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	No / Mild/ Possible	Dose not changed/ Recovered/ Resolved
[redacted]501/HA	3[redacted]/27.7	6	176/33	臨床検査/ 血中フィブリノゲン減少	N / Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered/ Resolved
[redacted]501/HA	2[redacted]/19.2	2	336/20	臨床検査/ アンチトロンビンＩＩ減少	No / Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered/ Resolved
		4	560/15	臨床検査/ アンチトロンビンＩＩ減少	No / Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered/ Resolved

Notes: [a]Study day is calculated based on the treatment start date. Patient age and BMI are reported at baseline.

Abbreviations: AE: adverse event; Age in years; BMI: body mass index (kg/m2) at baseline; HA: haemophilia A without inhibitors; HAwI: haemophilia A with inhibitors; HBwI: haemophilia B with inhibitors; ID: identifier; MedDRA: medical dictionary for regulatory activities.

2.7.4.2.2.8.4　肝に関する事象の要約

肝機能全体の生化学的マーカーの評価から、コンシズマブが肝毒性を誘発する兆候は認められなかった。

肝障害に関連する有害事象は安全性併合データではほとんど報告されておらず、血友病の分類（インヒビターを保有する血友病 A 患者、インヒビターを保有する血友病 B 患者及びインヒビターを保有しない血友病 A 患者）を通じて有害事象を報告した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数は同様であった。全体的に、大部分の肝障害に関する事象は、コンシズマブによる予防治療との因果関係は「なし」と判定されたか、又はそれ以外の原因によって説明できるものであった。

当該被験者集団（血友病患者集団）を考慮すると、スクリーニング時に B 型及び C 型肝炎の既往歴を有した被験者が複数いることは想定され、実際にベースライン時の肝機能パラメータの異常が認められており、当該集団においては肝機能パラメータの変動は予想されるものである。しかしながら、試験期間を通して、臨床的に問題のある肝機能パラメータの変化は認められなかった。

ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍を超える、又は TBL が基準値上限の 2 倍を超える被験者は複数存在したが、Hy's law の基準を満たす被験者はいなかった。

他の抗体医薬品と同様に、コンシズマブは異化を介して消失し、肝代謝を受けないことから、コンシズマブが肝障害のリスクを増加させる可能性は低いと考えられる。以上のことから、肝機能検査値及び肝障害に関連する事象は副作用に含めないこととした（2.7.4.2.2.12 項）。

2.7.4.2.2.9　腎に関する事象

2.7.4.2.2.9.1　背景及び評価方法

他の抗体医薬品と同様に、コンシズマブは異化を介して消失し、腎排泄ではないことから、コンシズマブが急性腎不全のリスクを増加させる可能性は低いと考えられる[31]。

したがって、コンシズマブの作用機序及び血友病の病態生理に基づき、腎障害は臨床開発プログラムにおいて事前に規定された安全性の関心領域ではなかった。

腎不全の被験者（4159 試験）ならびに重度（4255 試験、4310 試験及び 4311 試験）又は中等度（4255 試験及び 4310 試験）の腎機能障害を有する被験者（血清クレアチニン値に基づきそれぞれ eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 以下、60 mL/min/1.73 m^2 以下と定義）、又はスクリーニング時に腎障害のエビデンスが認められた被験者は、コンシズマブの臨床試験から除外した。

安全性併合データの被験者のベースライン時の腎機能の概要を表 2.7.4.5-2 に示す。また、2.7.4.5.1.5 項において安全性併合データにおけるコンシズマブによる予防治療の全体的な有害事象プロファイルをベースラインの腎機能別に評価する。急性腎不全のリスクは、「急性腎不全」の SMQ 検索に基づいて評価した（検索用語については付録 2.7.4.7.6 に示した）。

2.7.4.2.2.9.2　腎機能に関する事象の評価

On-treatment 観察期間中に発現した有害事象のうち、安全性併合データの SMQ 検索により特定された有害事象は、器官別大分類及び基本語別ならびに血友病の分類別に付録 2.7.4.7.3、Table 7 に要約し、表 2.7.4.2-26 に一覧を示した。

腎機能に関する事象は稀であった。2 例（1.1%）に 3 件の有害事象が報告された（インヒビターを保有する血友病 A 患者：78 例中 1 例に 2 件の有害事象、インヒビターを保有する血友病 B 患者：53 例中 1 例に 1 件の重篤な有害事象）。インヒビターを保有しない血友病 A 患者の併合データでは腎機能に関する事象の報告はなかった。

重篤な有害事象は、インヒビターを保有する血友病 B 患者 1 例（被験者 ID：[redacted]071）に腎梗塞 1 件が報告され、治験薬投与の中止に至った。当該事象は 2.7.4.2.2.1 項に示した。

4[redacted]歳の男性のインヒビターを保有する血友病 A 患者（被験者 ID：[redacted]073）は、投与開始 32 日に糸球体濾過率減少、投与開始 41 日に血中クレアチニン増加の事象が発現した。いずれも重症度は軽度であり、治験責任医師によりコンシズマブによる予防治療との因果関係は「なし」と判定され、転帰は「回復」と報告された。当該被験者は C 型肝炎の既往歴を有し、HIV 陽性であった〔4311 試験（Module 5.3.5.1）Appendix 16.2.4、Listing 16.2.4.2〕。

表 2.7.4.2-26　コンシズマブ投与群において発現した腎機能に関する事象—MedDRA 検索—血友病の分類別－HA、HAwI 及び HBwI－安全性解析対象集団－4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験

Subject ID / Haemophilia subtype	Age (years) / BMI (m/kg^2)	AE no.	Onset[a] / Duration (days)	System organ class / Preferred term	Serious / Severity/ Relationship	Action / Outcome
Trial 4311						
[redacted]071/HBwI	2[redacted]/36.9	2	21/205	腎および尿路障害/腎梗塞	Yes / Severe/ Possible	Drug withdrawn/ Recovered/ Resolved with sequalae
[redacted]073/HAwI	4[redacted]/24.3	7	41/1	臨床検査/ 血中クレアチニン増加	No / Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered / Resolved
		10	32/32	臨床検査/ 糸球体濾過率減少	No / Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered / Resolved

Notes: [a]Study day is calculated based on the treatment start date. Patient age and BMI are reported at baseline.
Abbreviations: AE: adverse event; BMI: body mass index; HA: haemophilia A without inhibitors; HAwI: haemophilia A with inhibitors; HBwI: haemophilia B with inhibitors; ID: identifier; MedDRA: medical dictionary for regulatory activities.

2.7.4.2.2.9.3　腎機能に関する事象の要約

腎機能に関する事象の評価から、いずれの血友病の分類（インヒビターを保有する血友病 A 患者、インヒビターを保有する血友病 B 患者及びインヒビターを保有しない血友病 A）においても、コンシズマブの予防治療による腎障害の発現リスク増加の兆候は認められなかった。1 例で eGFR の低下及びクレアチニン増加が報告されたが、いずれの事象もコンシズマブの予防治療との因果関係は「なし」と判定された。1 例で非致死性の事象である腎梗塞が発現し、これによりコンシズマブの治療の一時中断に至った。当該事象の記述を 2.7.4.2.2.1 項に示す。コンシズマブによる治療の一時中断については、2.7.4.1.1.3.3 項に示した。

以上のことから、腎機能に関する事象は副作用に含めないこととした（2.7.4.2.2.12 項）。

2.7.4.2.2.10　治験薬による病原体感染の疑い

2.7.4.2.2.10.1　　背景及び評価方法

4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験において、治験薬による病原体感染が認められた場合は、重篤な有害事象として報告することとした。この治験薬による病原体感染に対する取り扱いは、ノボ ノルディスク社が実施する試験において通常実施されていることである。ただし、3813 試験、3981 試験及び 3986 試験の治験実施計画書を作成した当時の手順では、これらを MESI として報告することとしていた（2.7.4.1.1.6.2 項）。

安全性併合データで「治験薬による病原体感染」の NNMQ 検索を実施した（検索用語については付録 2.7.4.7.6 に示した）。

2.7.4.2.2.10.2　　治験薬による病原体感染の疑いの評価

4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験を通じた NNMQ 検索により、治験薬による病原体感染の疑いに関する事象は特定されなかった（付録 2.7.4.7.3、Table 9）。

その他の臨床薬理試験

健康被験者及び血友病患者を対象とした第 1 相試験において MESI として報告された治験薬による病原体感染の疑いに関する事象はなかった〔各試験の治験総括報告書（表 2.7.4.2-1）の Section 12 に示した〕。

2.7.4.2.2.10.3　　治験薬による病原体感染の疑いの要約

治験薬による病原体感染の疑いに関する事象の報告はなく、コンシズマブによる予防治療に伴い治験薬による病原体感染のリスクが増加する兆候はなかった。

2.7.4.2.2.11　注目すべき安全性領域の要約

血栓塞栓性事象は、コンシズマブの第 1 相試験では MESI、第 2 相試験及び第 3 相試験では AESI であった。コンシズマブによる治療の一時中断後に予防治療を受けた被験者において、血栓塞栓性事象は報告されなかった。

コンシズマブによる治療の一時中断に至った血栓塞栓性事象 5 件の医学的評価から、3 例すべてに様々な血栓塞栓性リスク因子や高用量又は頻回の出血時治療など、複数のリスク因子が存在することが明らかとなった（2.7.4.2.2.1.2.1 項）。

得られている臨床試験のエビデンスから、ノボ ノルディスク社は血友病患者におけるコンシズマブによる治療と血栓塞栓性事象の因果関係は否定できないと考えている。しかし、重篤な血栓塞栓性事象を発現した被験者 3 例すべてにおいて特定されたリスク因子のほか、一般的な血友病集団における血栓塞栓性事象の発現状況を考慮すると、現時点でのエビデンスは十分ではないと考える。潜在的なリスクであるため、血栓塞栓性事象は企業中核データシート（CCDS）の警告及び使用上の注意（Warnings and precautions for use）の項に含めるが、副作用としては含めないこととした（2.7.4.2.2.12 項）。

第 2 相試験及び第 3 試験の治験実施計画書で追加のデータ収集を必要とした有害事象は、過敏症反応及び注射部位反応であった。全体として、過敏症反応及び注射部位反応の事象の単位時間あたりの発現件数は、血友病の分類間で同程度であった。

ノボ ノルディスク社の評価に基づき、基本語「過敏症」は副作用と判断した（表 2.7.4.2-27）。注射部位反応は、コンシズマブを含むいずれの皮下注射薬においても発現が予測されることから、報告された注射部位反応に関連する複数の基本語（穿刺部位出血を除く）を「注射部位反応」という用語で副作用の表に含めた（表 2.7.4.2-27）。

投薬過誤は、ノボ ノルディスク社が依頼する臨床試験で追加のデータ収集を必要とする。コンシズマブの臨床試験において、偶発的過量投与を含む投薬過誤に関連する有害事象は稀であり、臨床的に問題となる結果をもたらすことはなかった。したがって、コンシズマブの予防治療により投薬過誤のリスクが増加する可能性は低く、通常の治療指導以外にさらにガイダンスを企業中核データシート（CCDS）に含めることはしなかった。

全体として、コンシズマブによる予防治療がいずれの血友病の分類においても炎症反応のリスクを増加させる兆候は認められなかった。

反復投与試験では、試験期間を通じてフィブリノゲンの平均値に臨床的に問題のある変化は認められず、凝固系の活性化によるコンシズマブによる出血傾向増加のリスクは示唆されなかった。

稀な事象に関して、安全性に関する懸念は確認されなかった。

肝機能全体の生化学的マーカーを総合的に評価した結果、コンシズマブが肝毒性を誘発する兆候は認められず、またコンシズマブの予防治療による腎障害の発現リスク増加も認められなかった。全体として、肝障害に関する事象の単位時間あたりの発現件数は血友病の分類間で同程度であり、腎障害は稀であった。

以上のことから、肝・腎の臨床検査値及び肝・腎機能障害に関連する事象は副作用に含めない。

コンシズマブの予防治療が、病原体感染のリスク増加と関連する兆候は認められなかった。

2.7.4.2.2.12　副作用

ノボ ノルディスク社は、累積データに基づき、安全性併合データのすべての有害事象とコンシズマブとの潜在的な因果関係を評価した。副作用の評価は、有害事象の発現頻度、薬理学的妥当性、時間的関係、交絡因子、当該患者集団において予測される発現状況など、十分な医学的判断に基づいて行った。

確認された副作用は、血友病の分類（インヒビターを保有する血友病 A 患者、インヒビターを保有する血友病 B 患者及びインヒビターを保有しない血友病 A 患者）間で一致していると考えられる（付録 2.7.4.7.2、Table 2 及び Table 8）。

以下の頻度（表 2.7.4.2-27）は安全性併合データ（2.7.4.1.1.5 項）に基づく。副作用は MedDRA の器官別大分類及び基本語別に、また頻度に関する一般的な分類に従って提示されている。

非常によくみられる（very common）（≧1/10）、よくみられる（common ）（≧1/100～＜1/10）、ときにみられる（uncommon）（≧1/1000～＜1/100）、稀にみられる（rare）（≧1/10,000～＜1/100）、非常に稀にみられる（very rare）（＜1/10,000）、不明（得られたデータからは推定できない）。各頻度の分類の内、副作用は重篤度の高い順に示した。

表 2.7.4.2-27　HA、HAwI 及び HBwI における副作用（ノボ ノルディスク社の判断に基づく）－安全性併合データ（4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験）

System orgen class	Preferred term	Frequency (%)	Frequency grouping
免疫系障害	過敏症	2.2%	Common
臨床検査	フィブリンＤダイマー増加	9.2%	Common
	プロトロンビンフラグメント１・２増加	9.2%	Common
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位反応 [a]	26.5%	Very common

Notes: [a] Injection site reactions include the preferred terms injection site rash, injection site erythema, injection site urticaria, injection site reaction, injection site bruising, injection site haematoma, injection site swelling, injection site pruritus, injection site haemorrhage, injection site hypoesthesia, injection site induration, and injection site pain.
Abbreviations: HA: haemophilia A without inhibitors; HAwI: haemophilia A with inhibitors; HBwI: haemophilia B with inhibitors.

2.7.4.2.3　個別有害事象の文章による説明

完了した試験における死亡、その他の重篤な有害事象、AESI、及び治験薬投与の中止に至った有害事象に関する叙述は、治験総括報告書の Section 14.3.3（表 2.7.4.2-1）に示し、コンパッショネートユースプログラム（プログラム ID：4807）については本申請のための cut-off（2022 年 3 月 10 日）までに得られた情報をコンパッショネートユース報告書〔コンパッショネートユース報告書（Module 5.3.5.4）〕の Appendix 3 に示した。

実施中の第 3 相試験の 4311 試験〔開鍵日（2022 年 2 月 2 日）以降〕及び 4307 試験の本申請の cut-off（2022 年 3 月 10 日）までの死亡、その他の重篤な有害事象及び AESI に関する叙述は、付録 2.7.4.7.8 に示した。

死亡、非致死性の重篤な有害事象、AESI、治験薬の投与中止に至った被験者の CRF は、各国の規制要件に従い、要請に応じて提出される、又は承認申請の一部として提出される。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 背景及び評価方法

臨床検査に関するデータの収集については、2.7.4.1.1.6.5 項に示した。

臨床検査値の評価は、安全性解析対象集団に基づいており、試験間で評価の実施時期が異なるため、以下の項では試験ごとに要約する。個々の試験の臨床検査パラメータを評価するための解析対象集団及び観察期間の定義については、2.7.4.1.1.5.5 項に示した。

臨床検査値の臨床的に有意な変動はいずれも有害事象として報告することとし、器官別大分類の「臨床検査」、「血液およびリンパ系障害」及び「代謝および栄養障害」に分類され、付録 2.7.4.7.2、Table 2（すべての有害事象の器官別大分類及び基本語別の要約）に含められた。臨床検査値の有害事象は、該当する場合、2.7.4.3.2.1～2.7.4.3.3 項に要約する。

基準範囲外の個々の臨床検査値は、各試験の治験総括報告書 Section 14.3.4 に示した（表 2.7.4.2-1）。

2.7.4.3.2 血液学的検査、血液生化学的検査、凝固関連パラメータ及び尿検査

2.7.4.3.2.1 血液学的検査

標準的な血液学的パラメータはすべての臨床試験で評価された。標準的な血液学的パラメータの概要は表 2.7.4.1-3 に提示した。

2.7.4.3.2.1.1 中心傾向

血友病患者を対象とした反復投与試験（4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験）

いずれの投与群又は試験においても、インヒビターを保有する血友病 A 患者及びインヒビターを保有する血友病 B 患者（4311 試験及び 4310 試験）ならびにインヒビターを保有しない血友病 A 患者（4255 試験及び 4159 試験）で評価した血小板数を含む血液学的パラメータに、明らかな臨床的に問題となる変化は認められなかった。4310 試験、4255 試験又は 4159 試験では、血液学的パラメータに用量との明らかな関連性は認められず、コンシズマブによる予防治療群と出血時治療群の間〔4311 試験の予防治療（治療群 2～4）対出血時治療（治療群 1）及び 4310 試験〕、もしくはコンシズマブによる予防治療群とプラセボ群の間（4159 試験）に明らかな違いは認められなかった〔4311 試験（Module 5.3.5.1）TFL Figures/Tables 14.3.5.34～14.3.5.51、4310 試験 主要パート（Module 5.3.5.1）EOT Tables 14.3.5.1～14.3.5.9、4310 試験 延長パート（Module 5.3.5.1）EOT Tables 14.3.5.1～14.3.5.9、4255 試験 延長パート（Module 5.3.5.2）EOT Tables 14.3.5.1～14.3.5.9、4159 試験（Module 5.3.4.2）EOT Tables 14.3.5.12～15.3.5.20〕。

また、4311 試験及び 4310 試験においてコンシズマブによる予防治療又は出血時治療を受けた、インヒビターを保有する血友病 A 患者及びインヒビターを保有する血友病 B 患者〔4311 試験（Module 5.3.5.1）TFL Listing 14.3.4.1 及び Table 14.3.5.68 及び 4310 試験 延長パート（Module 5.3.5.1）EOT Listing 14.3.4.2 及び Table 14.3.5.32〕ならびに 4255 試験においてコンシズマブの投与を受けたインヒビターを保有しない血友病 A 患者〔4255 試験 延長パート（Module 5.3.5.2）EOT Table 14.3.5.30〕において、基

準範囲の下限未満となる血小板数の値がみられた。これらの観測値の中で、治験責任医師により臨床的に問題となると評価された値はなかった。

その他の臨床薬理試験

臨床薬理試験の 3813 試験において、血液学的パラメータに臨床的に問題となる所見は認められなかった〔3813 試験（Module 5.3.3.1）EOT Tables 14.3.5.41～14.3.5.76〕。

3981 試験（1000 µg/kg 投与時）及び 3986 試験において、ヘモグロビン及び赤血球数のわずかな低下が認められたが、コンシズマブによる予防治療との関連性はないと考えられた。他の血液学的パラメータについては、試験期間中に注目すべき変化は認められなかった〔3981 試験（Module 5.3.3.1）EOT Tables 14.3.5.14～14.3.5.22、3986 試験（Module 5.3.3.1）EOT Tables 14.3.5.11～14.3.5.19〕。

2.7.4.3.2.1.2　臨床検査に関する有害事象

標準的な安全性の血液学的検査に関連する有害事象は、血友病患者を対象とした 4 つすべての反復投与試験で報告された。他の臨床薬理試験では臨床検査に関する有害事象の報告はなかった。

4310 試験、4255 試験及び 4159 試験のコンシズマブによる治療を受けた被験者については、安全性の血液学的検査に関連する有害事象の報告において、用量との明らかな関係は認められなかった。

臨床検査に関する有害事象の詳細は各試験の治験総括報告書に示した（表 2.7.4.2-1）。

血友病患者を対象とした反復投与試験（4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験）

4311 試験－第 3 相試験－インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者

コンシズマブによる予防治療を受けた 2 例（インヒビターを保有する血友病 A 患者及びインヒビターを保有する血友病 B 患者）で 2 件の有害事象（ヘモグロビン減少及び鉄欠乏）がそれぞれ投与開始 148 日及び 430 日に報告された。いずれもコンシズマブによる予防治療との因果関係は「なし」と判定された〔4311 試験（Module 5.3.5.1）Section 12.4.7 及び 12.5.2 ならびに Appendix 16.2.7、Listing 16.2.7.1〕。

ヘモグロビン減少の事象は、治療の一時中断期間中に報告され、最後の投与から約 1.5 ヵ月後に認められ、重篤であり、重症度は中等度であった。硫酸第一鉄（経口）による治療が開始され、事象発現後 114 日に転帰は「回復」と報告された。鉄欠乏の事象は非重篤であり、重症度は軽度であった。転帰は「未回復」と報告された。治験薬に対する処置は行われなかった。

4310 試験－第 2 相試験－インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者

試験期間中に 4 例で 7 件の有害事象が報告された〔4310 試験 延長パート（Module 5.3.5.1）EOT Table 14.3.1.3 及び Appendix 16.2.7、Listing 16.2.7.1〕。

- コンシズマブによる予防治療：4 例で 6 件の有害事象〔貧血 3 件、血小板数増加 2 件（同じ被験者）、及び好酸球数増加 1 件〕。いずれの事象も非重篤で、重症度は軽度又は中等度であり、治験責任医師によりコンシズマブの予防治療との因果関係は「なし」と判定され、治験薬に対する処置には至らなかった。
- 出血時治療（エプタコグ アルファによる出血時治療）：重篤な有害事象として貧血 1 件が報告された。当該事象は 3 日後に回復したと報告された。

4255 試験－第 2 相試験－インヒビターを保有しない血友病 A 患者

試験期間中、3 例で 3 件の有害事象が報告された（血小板減少症、血小板数減少及び好塩基球数増加）。いずれの事象も非重篤で、重症度は軽度であり、治験責任医師によりコンシズマブによる予防治療との因果関係が「可能性あり」と判定された。治験薬に対する処置は行われず、すべての事象が転帰「回復」と報告された〔4255 試験 延長パート（Module 5.3.5.2）Appendix 16.7.1, Listing 16.7.1.1〕。

4159 試験－第 1 相試験－インヒビターを保有しない血友病 A 患者患者

コンシズマブによる予防治療（0.8 mg/kg）を投与した 1 例で、非重篤な有害事象として貧血が 1 件報告された。当該事象は重症度が軽度であり、治験責任医師によりコンシズマブとの因果関係は「なし」と判定され、転帰は「回復」と報告された〔4159 試験（Module 5.3.4.2）EOT Table 14.3.1.2 及び Appendix 16.2.7, Listing 16.2.7.1〕。

2.7.4.3.2.2　生化学的検査（尿検査を含む）

標準的な生化学的パラメータはすべての臨床試験で評価された。以下の臨床検査及び関連する有害事象は注目すべき安全性領域の各項において説明したため、本項では言及しない。

- 肝機能検査（ALP、ALT、AST 及び総ビリルビン）：2.7.4.2.2.8 項
- 腎機能検査（eGFR 及びクレアチニン）：2.7.4.2.2.9 項

表 2.7.4.1-3 に示した標準的な血液生化学的パラメータのうち、上記以外のパラメータについて以下に述べる。

2.7.4.3.2.2.1　中心傾向

血友病患者を対象とした反復投与試験（4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験）

いずれの治療群又は試験でも、インヒビターを保有する血友病 A 患者及びインヒビターを保有する血友病 B 患者（4311 試験及び 4310 試験）ならびにインヒビターを保有しない血友病 A 患者（4255 試験及び 4159 試験）で評価した血液生化学的パラメータ（尿検査を含む）に明らかな臨床的に問題となる変化は認められなかった。4310 試験、4255 試験又は 4159 試験では、血液生化学的パラメータについて用量との明らかな関連は認められず、コンシズマブによる予防治療群と出血時治療群〔4311 試験の予防治療（治療群 2～4）対出血時治療（治療群 1）及び 4310 試験〕、もしくはコンシズマブによる予防治療群とプラセボ群の間（4159 試験）に明らかな違いは認められなかった〔4311 試験（Module 5.3.5.1）TFL Figures/Tables 14.3.5.52～14.3.5.68、4310 試験 主要パート（M5.3.5.1）EOT Tables 14.3.5.10～14.3.5.19、4310 試験 延長パート（Module 5.3.5.1）EOT Tables 14.3.5.10～14.3.5.19、4255 試験 延長パート（Module 5.3.5.2）EOT Tables 14.3.5.10～14.3.5.19、4159 試験（M5.3.4.2）Section 14.3.5〕。

2.7.4.3.2.2.2　臨床検査に関する有害事象

標準的な安全性の生化学的検査に関連する有害事象は血友病患者を対象とした 4 つすべての反復投与試験において報告されたが、多くが肝機能パラメータの上昇であり、これについては 2.7.4.2.2.8 項で

述べた。4310 試験及び 4159 試験においては、肝機能パラメータ以外の生化学パラメータに関連する有害事象の報告はなかった。

4310 試験及び 4255 試験においてコンシズマブの投与を受けた被験者については、安全性の生化学的検査に関連する有害事象の報告において、用量との明らかな関係は認められなかった。

詳細は各試験の治験総括報告書に示した（表 2.7.4.2-1）。

血友病患者を対象とした反復投与試験（4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験）

4311 試験－第 3 相試験－インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者

コンシズマブによる予防治療を受けた 2 例（インヒビターを保有する血友病 A 患者）で 2 件の有害事象（C-反応性蛋白増加）が、それぞれ投与開始 33 日及び 346 日に報告された。いずれも非重篤であり、重症度は軽度であり、それぞれ治験責任医師によりコンシズマブによる予防治療との因果関係は「可能性あり」及び「なし」と判定された。治験薬に対する処置は行われず、事象発現後 28 日及び 48 日に、いずれの事象も転帰は「回復」と報告された。出血時治療の治療群 1 では有害事象の報告はなかった〔4311 試験（Module 5.3.5.1）TFL Table 14.3.1.2 及び Appendix 16.2.7、Listing 16.2.7.1〕。

4255 試験－第 2 相試験－インヒビターを保有しない血友病 A 患者

試験期間全体で、2 例で 2 件の有害事象（ビタミン D 減少及び C-反応性蛋白増加）が、それぞれ投与開始 730 日及び 512 日に報告された。いずれも非重篤で、重症度は軽度であり、コンシズマブによる予防治療との因果関係は「なし」と判定された。「ビタミン D 減少」の事象の転帰は「未回復」と報告された。「C-反応性蛋白増加」の事象は事象発現後 43 日に回復した。治験薬に対する処置は行われなかった〔4255 試験 延長パート（Module 5.3.5.2）EOT Table 14.3.1.3 及び Appendix 16.2.7、Listing 16.2.7.1〕。

その他の臨床薬理試験

生化学的検査値に関連する 2 件の非重篤な有害事象〔尿蛋白（静脈内投与 250 µg/kg）及び尿中蛋白陽性（皮下投与 1000 µg/kg）〕が、3813 試験でコンシズマブの投与を受けた血友病患者 2 例での報告された〔3813 試験（Module 5.3.3.1）EOT Table 14.3.1.6 及び Appendix 16.2.7、Listing 16.2.7.1〕。いずれも重症度は軽度又は中等度であり、1 件（尿中蛋白）がコンシズマブとの因果関係は「可能性あり」と判定された。いずれの事象も転帰は「回復」と報告された。3981 試験及び 3986 試験では、生化学的検査値に関連する有害事象は報告されなかった。

2.7.4.3.2.3　凝固関連パラメータ

凝固関連パラメータはすべての臨床試験で評価され、アンチトロンビン、D-ダイマー、プロトロンビンフラグメント 1＋2、フィブリノゲン、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）、プロトロンビン時間、国際標準化比（INR）及び総 TPFI が含まれる（表 2.7.4.1-3）。

フィブリノゲン及び関連する有害事象は注目すべき安全性領域「出血傾向の増加」（2.7.4.2.2.6 項）で示した。

表 2.7.4.1-3 に示した凝固関連パラメータのうち、上記以外のパラメータについて以下に述べる。

2.7.4.3.2.3.1　中心傾向

血友病患者を対象とした反復投与試験（4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験）

D-ダイマー及びプロトロンビンフラグメント 1＋2

D-ダイマーは、凝固線溶系活性化のマーカーとして認識されており、個々の血栓症リスクの間接的マーカーでもある[32]。しかし、血栓症、肥満、癌、感染症、炎症性疾患及び肝疾患などの様々な状態に加えて、最近実施された手術や加齢によっても D-ダイマー濃度の増加が認められることから、D-ダイマーの増加は特異的な診断マーカーではない[32,33]。

D-ダイマーのベースラインから 24 週までの変化量の平均値は、4311 試験及び 4310 試験（インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者）と 4255 試験のコンシズマブ予防治療群間を通じて同程度であった（表 2.7.4.3-1）。D-ダイマーの増加は、出血時治療群及びプラセボ群と比較してコンシズマブによる予防治療群においてより顕著であった。しかし、一部の試験では、コンシズマブによる治療を受けた被験者及び予防治療を受けていない被験者（4159 試験ではプラセボ投与でも）のいずれにおいても、ベースライン及びその後の投与期間に基準範囲を超える D-ダイマー濃度の平均値が認められた。

4311 試験、4310 試験及び 4255 試験のコンシズマブの投与を受けた被験者では、D-ダイマー濃度の平均値のベースラインからの増加がコンシズマブ濃度と正の相関を示し、コンシズマブの止血効果を示すものであった〔4311 試験（Module 5.3.5.1）TFL Figure 14.3.5.27、4310 試験 延長パート（Module 5.3.5.1）EOT Figure 14.3.5.35 及び 4255 試験 延長パート（Module 5.3.5.2）EOT Figure 14.3.5.33〕。4311 試験では、D-ダイマー濃度とプロトロンビンフラグメント 1+2 濃度との間に正の相関が認められ、コンシズマブの止血効果が示された〔4311 試験（Module 5.3.5.1）TFL Figure 14.3.5.31〕。

表 2.7.4.3-1　D-ダイマーのベースラインからの変化量（ng/mL）－4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験－安全性解析対象集団

Trial ID, duration / treatment group	Baseline	End-of-treatment	Mean change from baseline[c]
	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)
4311, 24 weeks[a,b]			
PPX arms 2-4, N=99/91 (BL/week 24)	619 (724)	922 (763)	299 (918)
No PPX, N=19/9 (BL/week 24)	736 (784)	496 (414)	-215 (443)
4310 main, 24 weeks			
PPX, total; N=17/17 (week 0/week 24)	492 (316)	757 (503)	265 (291)
No PPX, N=9/8 (week 0/week 24)	826 (712)	786 (1116)	-48 (614)
4310 extension, ≤118 weeks			
PPX, total; N=25/22 (week 0/visit 16)	713 (515)	938 (511)	226 (713)
4255 main, 24 weeks			
PPX, total; N=36/32 (week 0/week 24)	283.5 (251.6)	613.6 (541.1)	348.1 (577.7)
4255 extension, ≤ 126 weeks			
PPX, total, N =36/24 (week 0/visit 16)	575.5 (294.1)	925.3 (518.4)	588.2 (606.4)
4159, day 42			
0.25 mg/kg, N=6/6 (visit 2/visit 13)	365.8 (320.4)	496.7 (540.9)	130.8 (277.4)
0.5 mg/kg, N=6/6 (visit 2/visit 13)	223.3 (107.5)	288.3 (208.5)	65.0 (187.3)
0.8 mg/kg, N=6/6 (visit 2/visit 13)	350.0 (367.2)	995.8 (807.3)	645.8 (759.5)
Placebo, N=6/6 (visit 2/visit 13)	409.0 (361.6)	394.2 (331.1)	27.50 (63.23)

Notes: [a]End-of-treatment during the main part of trial 4311 for patients treated with concizumab PPX was 32 weeks. However, change from baseline to week 24 is presented for comparison with the no PPX arm 1; [b]Numbers reflect patients in the SAS and OTexIR analysis dataset (Section 2.7.4.1.1.5.5); [c]Baseline in the individual trials was defined as follows: 4311: visit 2/2a for no PPX (arm 1) and visit 2a for concizumab PPX (arms 2-4); 4310 and 4255: the pre-dose value recorded at week 0 and if not available, baseline was defined as week -2; 4159: the pre-dose value recorded at visit 2 and if not available, baseline was defined as visit 1.

Reference range: <490.0 ng/mL (see the individual clinical trial reports, EOT/TFL Table 14.3.4.1; 表 2.7.4.2-1).

Abbreviations: BL: baseline; ID: identifier; LOV: last observed value; N: number of patients in dataset; OTexIR: on-treatment, excluding the initial concizumab dosing regimen; PPX: prophylaxis; SAS: safety analysis set; SD: standard deviation.

プロトロンビンフラグメント 1+2 濃度は、試験間を通じてコンシズマブによる予防治療群及び対照群ともにベースライン及び投与終了時のいずれにおいてもばらつきがみられた（表 2.7.4.3-2）。

4311 試験、4310 試験及び 4255 試験でコンシズマブの投与を受けた被験者では、プロトロンビンフラグメント 1+2 濃度の平均値のベースラインからの増加がコンシズマブ濃度と正の相関を示し、これはコンシズマブの止血効果を示すものであった〔4311 試験（Module 5.3.5.1）TFL Figure 14.3.5.28、4310 試験 延長パート（Module 5.3.5.1）EOT Figure 14.3.5.33 及び 4255 試験 延長パート（Module 5.3.5.2）EOT Figure 14.3.5.31〕。出血時治療群（4311 試験及び 4310 試験）又はプラセボ投与群（4159 試験）の被験者ではこのような変化は認められなかった。

表 2.7.4.3-2　プロトロンビンフラグメント 1＋2 のベースラインからの変化量（pmol/L）－4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験－安全性解析対象集団

Trial ID, duration / treatment group	Baseline	End-of treatment	Mean change from baseline[c]
	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)
4311, 24 weeks[a,b]			
PPX arms 2-4, N=99/91 (BL/week 24)	168 (133)	549 (499)	382 (509)
No PPX, N=19/9 (BL/week 24)	200 (210)	89 (39)	-132 (309)
4310 main, 24 weeks			
PPX, total; N=17/17 (week 0/week 24)	163 (124)	318 (279)	155 (239)
No PPX, N=9/8 (week 0/week 24)	130 (44)	129 (45)	0 (33)
4310 extension, ≤118 weeks			
PPX, total; N=25/22 (week 0/visit 16)	174 (102)	463 (459)	311 (371)
4255 main, 24 weeks			
PPX, total; N=36/32 (week 0/week 24)	155 (51)	429 (487)	271 (475)
4255 extension, ≤ 126 weeks			
PPX, total, N =36/23 (week 0/visit 16)	158 (48)	377 (393)	218 (376)
4159, day 42			
0.25 mg/kg, N=6/6 (visit 2/visit 13)	114.7 (65.20)	162.0 (85.31)	47.33 (38.30)
0.5 mg/kg, N=6/6 (visit 2/visit 13)	111.5 (71.30)	179.8 (67.59)	68.33 (53.43)
0.8 mg/kg, N=6/6 (visit 2/visit 13)	92.00 (46.99)	415.8 (294.4)	323.8 (292.9)
Placebo, N=6/6 (visit 2/visit 13)	143.0 (34.26)	111.8 (33.01)	-28.3 (17.88)

Notes: [a]End-of-treatment during the main part of trial 4311 for patients treated with concizumab PPX was 32 weeks. However, change from baseline to week 24 is presented for comparison with the no PPX arm 1; [b]Numbers reflect patients in the SAS and OTexIR analysis dataset (Section 2.7.4.1.1.5.5); [c]Baseline in the individual trials was defined as follows: 4311: visit 2/2a for no PPX (arm 1) and visit 2a for concizumab PPX (arms 2-4); 4310 and 4255: the pre-dose value recorded at week 0 and if not available, baseline was defined as week -2; 4159: the pre-dose value recorded at visit 2 and if not available, baseline was defined as visit 1.

Reference range: < 325.0 pmol/L (see the individual clinical trial reports, EOT/TFL Table 14.3.4.1; 表 2.7.4.2-1).

Abbreviations: BL: baseline; ID: identifier; N: number of patients in dataset; OTexIR: on-treatment, excluding the initial concizumab dosing regimen; PPX: prophylaxis; SAS: safety analysis set; SD: standard deviation.

臨床的に問題となる血小板及びフィブリノゲンの経時的変化は認められず、血小板及びフィブリノゲン濃度とコンシズマブ濃度との間に相関は認められなかった〔4311 試験（Module 5.3.5.1） TFL Figures 14.3.5.4、14.3.5.29、14.3.5.30 及び 14.3.5.34、4310 試験 延長パート（Module 5.3.5.1）TFL Tables 14.3.5.3 及び 14.3.5.21、Figures 14.3.5.34 及び 14.3.5.36、4255 試験 延長パート（Module 5.3.5.2）TFL Tables 14.3.5.3 及び 14.3.5.20、Figures 14.3.5.32 及び 14.3.5.34〕。

ベースラインからの最初の微増後、総 TFPI 濃度の平均値は横ばい（プラトー）になった。いずれの治療群又は試験でも、インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者（4311 試験及び 4310 試験）ならびにインヒビターを保有しない血友病 A 患者（4255 試験及び 4159 試験）で評価したその他の凝固パラメータ（プロトロンビン時間、INR、aPTT 及びアンチトロンビン）に、明らかな臨床的に問題となる変化は認められなかった。コンシズマブによる予防治療群と出血時治療群〔4311 試験の予防治療（治療群 2～4）対出血時治療（治療群 1）及び 4310 試験〕、もしくはコンシズマブによる予防治療群とプラセボ群の間（4159 試験）に明らかな違いは認められなかった〔各試験の治験総括報告書、Section 14.3.5（表 2.7.4.2-1）〕。

血友病の分類別の凝固関連パラメータ

すべての血友病の分類（インヒビターを保有する血友病 A 患者、インヒビターを保有する血友病 B 患者及びインヒビターを保有しない血友病 A 患者）において、試験別の評価と一致して、コンシズマブ濃度は D-ダイマー及びプロトロンビンフラグメント 1+2 と正の相関を示しており、これはコンシズマブの止血効果を反映するものであった（付録 2.7.4.7.4、Figure 1 及び Figure 2）。

その他の臨床薬理試験

すべての臨床薬理試験を通じて、コンシズマブの止血効果は、D-ダイマー及びプロトロンビンフラグメント 1+2 濃度の増加として認められた。両パラメータの上昇は、概ね 250 µg/kg 以上の静脈内投与及び 1000 µg/kg 以上の皮下投与で認められ、3813 試験では同一用量レベルにおける反応（主に D-ダイマー）、3981 試験ではコンシズマブ 1000 µg/kg を単回皮下投与した後の反応は、健康被験者と比較して血友病患者で小さかった。健康被験者にコンシズマブ 250 µg/kg を反復皮下投与したところ、最終投与来院時（15 日）に両パラメータはピークに達し、ベースラインからの増加量の平均値は同程度であった。他のすべての凝固関連パラメータ（aPTT、アンチトロンビン、プロトロンビン時間、INR）の結果は、試験期間を通じて注目すべき変化はみられなかった。

凝固関連パラメータの詳細は各試験の治験総括報告書に示した（表 2.7.4.2-1）。

2.7.4.3.2.3.2　臨床検査に関する有害事象

凝固関連パラメータに関連する有害事象は、血友病患者を対象とした 4 つすべての反復投与試験で報告された。器官別大分類「臨床検査」の有害事象の大部分（主にフィブリン D ダイマー増加及びプロトロンビンフラグメント 1+2 増加に関する有害事象）は、コンシズマブによる予防治療との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定され（付録 2.7.4.7.2、Table 7）、これらについては 2.7.4.2.1.1 項で説明した。

4255 試験では、「APTT 延長」の非重篤な事象が 1 件報告された。当該事象の重症度は軽度であり、治験責任医師によりコンシズマブとの因果関係は「なし」と判定され、20 日後に回復したと報告された。さらに、4255 試験では「トロンビン・アンチトロンビン III 複合体増加」が 1 例で 5 件、「アンチトロンビン III 減少」が 1 例で 2 件報告された。いずれも非重篤であり、重症度は軽度であり、治験責任医師によりコンシズマブとの因果関係は「可能性あり」又は「あり」と判定された。治験薬に対する処置は行われず、すべての事象が転帰「回復」であった〔4255 試験 延長パート（Module 5.3.5.2）Appendix 16.2.7、Listing 16.2.7.1〕。

その他の臨床薬理試験

1000 µg/kg の皮下投与を受けた健康被験者が投与後 46 日に 1 件の有害事象（トロポニン増加）を報告した。当該事象は治験責任医師によりコンシズマブとの因果関係は「なし」と判定され、転帰は「回復」と報告された。

3981 試験及び 3986 試験において凝固関連パラメータに関連する有害事象の報告はなかった。

2.7.4.3.2.4　臨床検査に関する評価の要約

コンシズマブ濃度は D-ダイマー濃度及びプロトロンビンフラグメント 1+2 濃度と正の相関を示し、D-ダイマー濃度とプロトロンビンフラグメント 1+2 濃度との間にも正の相関が認められ、これらのことからコンシズマブの止血効果が示唆された。血小板数及びフィブリノゲンの平均値に臨床的に問題となる経時的な変化は認められず、血小板数及びフィブリノゲン濃度ともにコンシズマブ濃度との相関は認められなかった。

安全性に関する臨床検査パラメータについては、インヒビターを保有する血友病 A 患者、インヒビターを保有する血友病 B 患者及びインヒビターを保有しない血友病 A 患者を対象とした反復投与試験、あるいは血友病患者及び健康被験者にコンシズマブを単回又は反復投与（静脈内又は皮下投与）した試験で評価した凝固関連、血液学的又は生化学的パラメータに、ベースラインからの明らかな臨床的に問題となる変化は認められなかった。

2.7.4.3.3　抗コンシズマブ抗体

いずれのタンパク質医薬品でも同様であるが、コンシズマブは抗薬物抗体発生の引き金となる可能性がある。コンシズマブに対する *in vitro* 中和作用を有する抗体を含む抗薬物抗体の評価は、コンシズマブの臨床評価の中で実施した。

以下の項では、すべての力価は最小希釈倍率（MRD）で調整（100 倍）した値を報告する。詳細については、Integrated summary of immunogenicity（Module 5.3.5.3）、Section 3.4.1.4 に示した。

臨床開発段階における抗コンシズマブ抗体評価の主要な結果を以下に示す。EMA 及び FDA のタンパク質医薬品の免疫原性評価に関するガイドライン[34,35]に従って行った抗体評価の詳細は Integrated summary of immunogenicity（Module 5.3.5.3）に示す。

2.7.4.3.3.1　試験別の抗コンシズマブ抗体（4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験）

抗薬物抗体の評価は、安全性解析対象集団に基づいて行った。解析データセット及び観察期間の説明は、2.7.4.1.1.5.5 項に示した。4311 試験では、試験期間を通じて抗薬物抗体が評価された（治療を一時中断した期間全体を含む）。抗薬物抗体評価の詳細については、Integrated summary of immunogenicity（Module 5.3.5.3）Section 4.3.1 に記載されている。

第 2 相試験及び第 3 相試験の抗コンシズマブ抗体検査結果の概要を表 2.7.4.3-3 に示す。4159 試験で抗薬物抗体陽性であった被験者はいなかった。

コンシズマブ初回投与以降に抗コンシズマブ抗体が発生した被験者の割合は、第 2 相試験及び第 3 相試験（4310 試験、4255 試験及び 4311 試験）で同程度であった（範囲：コンシズマブの投与を受けた被験者の 24～26%）。12 例（6.5%）に *in vitro* 中和作用を有する抗コンシズマブ抗体が発生した。

中レベルの力価〔25,600（最小希釈倍率 100 を掛けた値）〕の被験者 1 例及び抗薬物抗体力価が高い被験者 1 例〔204,800（最小希釈倍率 100 を掛けた値）〕を除いて、抗薬物抗体陽性被験者（96%）の抗薬物抗体力価（最小希釈倍率 100 を掛けた値）の範囲は 100～6400 であった〔Integrated summary of immunogenicity（Module 5.3.5.3）Section 4.3.3.2 及び 3.4.1.4〕。抗薬物抗体結合アッセイの感度が高いことを考慮するとこれらの力価は低いと考えられる〔Integrated summary of immunogenicity（Module 5.3.5.3）Section 3.4.1.3〕。

表 2.7.4.3-3　試験別の抗薬物抗体陽性の被験者の概要－HA、HAwI 及び HBwI－4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験）－安全性対象集団

	Trial ID				
	4159	**4255**	**4310**	**4311**	**Total**
Number of patients exposed to concizumab	18	36	25	127	185
Number of ADA-negative patients[a] N (%)	18 (100)	27 (75.0)	19 (76.0)	94 (74.0)	138 (74.6)
Number of ADA-positive patients[b] N (%)	0	9 (25.0)	6 (24.0)	33 (26.0)	47 (25.4)
Number of *in vitro*-neutralising ADA-positive patients N (%)	0	1 (2.8)	3 (12.0)	8 (6.3)	12 (6.5)

Notes: [a]All samples after first exposure to concizumab were negative. [b]One or more samples after first exposure to concizumab were positive.
Abbreviations: ADA = Anti-concizumab antibody; HA = haemophilia A without inhibitors; HAwI = haemophilia A with inhibitors; HBwI = haemophilia B with inhibitors.

2.7.4.3.3.2　血友病の分類別の抗コンシズマブ抗体

全体として、抗コンシズマブ抗体及び *in vitro* 中和作用を有する抗コンシズマブ抗体が発生した被験者の割合に基づくコンシズマブの免疫原性プロファイルについて、血友病の分類（インヒビターを保有する血友病 A 患者、インヒビターを保有する血友病 B 患者及びインヒビターを保有しない血友病 A 患者）間で、大きく異なることを示す兆候はなかった。

コンシズマブの投与を受けた被験者のうち、初回投与後に抗コンシズマブ抗体が 1 回以上陽性であった割合の範囲は 16.7%（インヒビターを保有しない血友病 A 患者）～30.2%（インヒビターを保有する血友病 B 患者）であり、*in vitro* 中和作用を有する抗コンシズマブ抗体が陽性であった被験者の割合は、インヒビターを保有する血友病 A 患者で 7.7%、インヒビターを保有する血友病 B 患者で 9.4%であった。インヒビターを保有しない血友病 A 患者では、54 例中 1 例が、コンシズマブの *in vitro* 中和作用を有する抗コンシズマブ抗体陽性を示した〔Integrated summary of immunogenicity（Module 5.3.5.3）Section 4.3.4〕。

2.7.4.3.3.3　抗コンシズマブ抗体の安全性への影響

免疫原性に関連する有害事象についての NNMQ 検索〔SMQ「過敏症」狭域用語及び NNMQ「注射部位反応」、検索用語は付録 2.7.4.7.6 に示した〕に基づき、コンシズマブの初回投与後に抗コンシズマブ抗体が 1 回以上陽性となった被験者と抗コンシズマブ抗体が陰性であった被験者における安全性プロファイルを比較検討した。

全体的に、抗コンシズマブ抗体の発生が、コンシズマブによる予防治療の安全性プロファイルに影響を及ぼすことを示す兆候は認められなかった。安全性併合データにおいて、47 例（25.4%）が最初のコンシズマブ投与後に抗コンシズマブ抗体が 1 回以上陽性となり、138 例（74.6%）が最初のコンシズマブ投与後のすべての試料採取時点で抗薬物抗体陰性となった。

NNMQ の検索に基づいて、以下の有害事象が特定された。

- 抗薬物抗体陽性被験者：18 例（38.3%）で 55 件（0.7 件／人・年）の有害事象
- 抗薬物抗体陰性被験者：39 例（28.3%）で 72 件（0.5 件／人・年）の有害事象

抗コンシズマブ抗体陽性被験者と陰性被験者で同様の種類の事象が報告された。さらに、抗コンシズマブ抗体陽性の被験者については、抗薬物抗体が発生した時期に注射部位反応及び過敏症反応の報告が多く報告されることはなく、これらの事象について特定の発現パターンは認められなかった。

抗薬物抗体の状態別の免疫原性に関連する有害事象の詳細については、Integrated summary of immunogenicity（Module 5.3.5.3）Section 4.7.1 に示した。

2.7.4.3.3.4　その他の臨床薬理試験

コンシズマブの第 1 相試験において抗薬物抗体は検出されなかった〔3813 試験（Module 5.3.4.2）Section 12.5.6、3981 試験（Module 5.3.3.1）Section 12.5.6、3986 試験（Module 5.3.3.1）Section 12.5.4 及び 4159 試験（Module 5.3.4.2）Section 11.3〕。

2.7.4.3.3.5　コンシズマブのコンパッショネートユース

コンシズマブのコンパッショネートユースを受けていた患者 2 例で、コンシズマブに対する抗体が検出された。これらの患者について以下に要約する。詳細情報は、コンパッショネートユース報告書（Module 5.3.5.4）Section 5.2.1 及び 5.1.6 ならびに Integrated summary of immunogenicity（Module 5.3.5.3）Section 4.9 に示した。コンパッショネートユースプログラム及び患者ごとに行うコンパッショネートユースに関する叙述を 2.7.4.2.1.5.3 項に示す。

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[redacted]歳の男児が、2 回目と 3 回目の来院時に抗コンシズマブ抗体陽性を示した。患者は、コンパッショネートユースプログラムでコンシズマブを開始する前の 1 年間に、患者ごとに行うコンパッショネートユースで 238 日間コンシズマブの投与を受けていた。いずれの抗薬物抗体陽性試料でも、抗薬物抗体力価は 6400（最小希釈倍率を掛けた値）と低かった。当該患者に有害事象は報告されなかった。

患者ごとに行うコンパッショネートユースでコンシズマブによる治療を受けた[redacted]歳の男児において、*in vitro* 中和作用を有する抗コンシズマブ抗体が陽性となり、担当医師が報告したように、コンシズマブの効果の減弱が認められた。当該患者は抗薬物抗体発現前の 2 年 3 ヵ月間、コンシズマブによる治療を受けていた。本申請のデータカットオフ時点（2022 年 3 月 10 日）では、患者は依然としてコンシズマブによる治療を受けており、有害事象は報告されていない。

2.7.4.3.3.6　抗コンシズマブ抗体の要約

コンシズマブの初回投与後の抗コンシズマブ抗体の発生割合は、第 2 相試験及び第 3 相試験を通じて同程度であった（4310 試験、4255 試験及び 4311 試験）。いずれの臨床薬理試験（3813 試験、3981 試験、3986 試験及び 4159 試験）においても、抗コンシズマブ抗体が陽性となった被験者はいなかった。

現時点の結果に基づくと、抗コンシズマブ抗体及び *in vitro* 中和作用を有する抗コンシズマブ抗体の発生割合に基づくコンシズマブの免疫原性は血友病の分類（インヒビターを保有する血友病 A 患者、インヒビターを保有する血友病 B 患者及びインヒビターを保有しない血友病 A 患者）間で同程度であった。

抗薬物抗体陽性例において、コンシズマブによる予防治療での免疫原性に関連する有害事象（注射部位反応及び過敏症反応）の明らかな発現リスクの増加は認められなかった。

臨床試験のいずれかの時点で抗コンシズマブ抗体陽性であった被験者と抗コンシズマブ抗体が発生しなかった被験者において報告された注射部位反応及び過敏症反応の結果に基づくと、抗薬物抗体の発生がコンシズマブの安全性プロファイルに影響を及ぼすことを示す兆候は認められない。

第 2 相試験及び第 3 相試験で抗コンシズマブ抗体が陽性であった被験者の 98%では、抗薬物抗体が出血パターン、薬物動態、薬力学的作用（遊離 TFPI）又は有害事象に及ぼす明らかな影響は観察されなかった。第 2 相試験（4310 試験）でコンシズマブによる治療を受けた被験者 1 例では、抗コンシズマブ抗体（一部 *in vitro* 中和作用を有する）の力価が高くなり、遊離 TFPI 濃度がベースラインへ戻ったが、抗コンシズマブ抗体の臨床的影響について結論は得られていない。また、高抗体価がコンシズマブ曝露量を低下させたか否かを判断することはできなかったが、これは抗薬物抗体の干渉により血漿中コンシズマブ濃度の測定ができなかったことによると考えられた〔Integrated summary of immunogenicity（Module 5.3.5.3）Section 5.1〕。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1　　バイタルサイン、身体所見及び心電図

バイタルサイン、身体所見及び心電図に関するデータの収集については、2.7.4.1.1.6.3～2.7.4.1.1.6.4 項に示す。

バイタルサイン、身体所見及び心電図の評価は、安全性解析対象集団に基づいており、試験間で評価の実施時期が異なるため、以下の項では試験ごとに要約する。個々の試験の解析対象集団の定義及びこれらのパラメータの観察期間については、2.7.4.1.1.5.5 項に示した。

バイタルサイン、身体所見及び心電図について、臨床的に問題となる変化が認められた場合は、すべて有害事象として報告することとし、付録 2.7.4.7.2、Table 2（すべての器官別大分類及び基本語別の有害事象の要約）に含め、2.7.4.2.1 項の有害事象の解析にて記述した。バイタルサイン、身体所見及び心電図において臨床的に重要な変化に関連する有害事象を、該当する場合、2.7.4.4.1.1 項～2.7.4.4.1.4 項にて要約する。

該当する場合、基準範囲外のバイタルサイン、身体所見及び心電図の異常は、各試験の治験総括報告書（表 2.7.4.2-1）の Section 14.3.6 に示した。

2.7.4.4.1.1　バイタルサイン

いずれの治療群又は試験でも、インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者（4311 試験及び 4310 試験）ならびにインヒビターを保有しない血友病 A 患者（4255 試験及び 4159 試験）で評価したバイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧ならびに脈拍の平均値）に明らかな臨床的に問題となる変化は認められなかった。コンシズマブによる予防治療群と出血時治療群の間〔4311 試験の予防治療（治療群 2～4）対出血時治療（治療群 1）及び 4310 試験〕、もしくはコンシズマブによる予防治療群とプラセボ群（4159 試験）に明らかな違いは認められなかった〔4311 試験（Module 5.3.5.1）TFL Figures/Tables 14.3.6.1～14.3.6.10、4310 試験 主要パート（M5.3.5.1）EOT Table 14.3.6.12、4310 試験 延長パート（Module 5.3.5.1）EOT Table 14.3.6.7、4255 試験 延長パート（Module 5.3.5.2）EOT Table 14.3.6.7、4159 試験（M5.3.4.2）Section 12.6.1〕。

その他の臨床薬理試験の 3813 試験、3981 試験及び 3986 試験では、注目すべき変化は認められなかった。詳細は各試験の治験総括報告書の Section 12.5（3813 試験及び 3981 試験）及び Section 12.6（3986 試験）に示した（表 2.7.4.2-1）。少数の健康被験者及び血友病患者で血圧の変化が認められ、治験責任医師により臨床的に重要と判断された。コンシズマブの投与後に発現した事象は非重篤であり、重症度は軽度又は中等度であり、コンシズマブとの因果関係は「なし」と判定された。

2.7.4.4.1.2　身体所見

身体所見はすべての臨床試験で実施された（2.7.4.1.1.6.3 項）。ほとんどの場合、ベースライン時の身体所見の異常は筋骨格系に認められ、被験者の血友病の基礎疾患及びその臨床的転帰を反映していた（2.7.4.1.3.5 項）。試験期間中、新たな異常所見又は既存の異常の悪化を評価した。

「筋骨格系」の改善が 4311 試験、4310 試験及び 4255 試験で認められ、ベースラインと比較して 24 週／32 週（4311 試験）及び来院 16〔延長パートの試験終了時（4310 試験は 118 週間及び 4255 試験は 126 週間）〕に、筋骨格系の臨床的に問題となる異常が認められた被験者の割合の低下が認められた。

- 4311 試験：コンシズマブによる予防治療群（治療群 2～4）においては、ベースラインでは 29.3%だったが、32 週では 24.2%であった。出血時治療群（治療群 1）においてはベースラインでは 21.1%だったが、24 週では 20.0%であった〔4311 試験（Module 5.3.5.1）TFL Table 14.3.6.9～14.3.6.10〕。
- 4310 試験（主要及び延長パート）：コンシズマブによる予防治療群においては、ベースラインでは 36.0%だったが、来院時 16 では 27.3%であった〔4310 試験 延長パート（Module 5.3.5.1）EOT Table 14.3.6.6〕。
- 4255 試験（主要及び延長パート）：コンシズマブによる予防治療群においては、ベースラインでは 19.4%だったが、来院時 16 では 8.0%であった〔4255 試験 延長パート（Module 5.3.5.2）EOT Table 14.3.6.6〕。

残りのパラメータについては、いずれの試験においても身体所見により臨床的に問題となる変化は認められず、異常所見が認められた被験者の割合に関して経時的な明らかな傾向はなかった。

身体所見に関する詳細は、各試験の治験総括報告書の Section 12.6（4311 試験、4159 試験及び 3986 試験）及び Section 12.5（4310 試験、4255 試験、3813 試験及び 3981 試験）に示した（表 2.7.4.2-1）。

2.7.4.4.1.3　身体測定

次回来院まで投与するコンシズマブの用量を決定するため、来院ごとに体重を評価した〔各試験の治験総括報告書にフローチャートを示す（表 2.7.4.2-1）〕。

臨床薬理試験を含むいずれの試験においても、体重又は BMI に注目すべき変化は認められず、投与群間でも明らかな違いは認められなかった。

身体測定に関する詳細は、各試験の治験総括報告書の Section 12.6（4311 試験、4159 試験及び 3986 試験）及び Section 12.5（4310 試験、4255 試験、3813 試験及び 3981 試験）に示した（表 2.7.4.2-1）。

2.7.4.4.1.4　心電図

4255 試験、4310 試験及び 4311 試験では、心電図の評価はスクリーニング時にのみ実施された〔各試験の治験総括報告書（表 2.7.4.2-1）Section 10.2 に示した〕。

インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者ならびにインヒビターを保有しない血友病 A 患者を対象とした 4 つの反復投与試験において、スクリーニング時に心電図の異常所見が認められたが、そのうち臨床的に問題となる所見を示すものはほとんどなかった。

臨床薬理試験の 4159 試験、3813 試験、3981 試験及び 3986 試験を通して、心電図を評価した。心電図の記録は、治験責任医師により「正常」、「異常、臨床的に問題なし」又は「異常、臨床的に問題あり」に分類された。

健康被験者及び血友病患者にコンシズマブを単回又は反復投与した臨床薬理試験（3813 試験、3981 試験及び 3986 試験）において、臨床的に問題となる心電図の異常所見は報告されなかった。

心電図に関する詳細は、各試験の治験総括報告書（表 2.7.4.2-1）の Section 12.5（3813 試験及び 3981 試験）及び Section 12.6（3986 試験及び 4159 試験）に示した。

2.7.4.4.1.5　バイタルサイン、身体所見及び心電図の要約

4311 試験（32 週）、4310 試験（最長 118 週）及び 4255 試験（最長 126 週）において、コンシズマブによる治療を受けたインヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者ならびにインヒビターを保有しない血友病 A 患者では、筋骨格系の改善が認められ、身体所見の評価における異常がみられた被験者の割合の低下に反映された。

インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者ならびにインヒビターを保有しない血友病 A 患者を対象とした反復投与試験のいずれの投与群においても、健康被験者及び血友病患者を対象にコンシズマブを静脈内投与及び皮下投与した後においても、バイタルサイン及び身体測定についてベースラインから注目すべき変化は認められなかった。4311 試験及び 4310 試験ではコンシズマブによる予防治療群でも出血時治療群でも治療後にも平均値は同様であり、4159 試験ではコンシズマブ群とプラセボ群の間で同様であった。

臨床薬理試験において心電図に注目すべき変化は認められなかった。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性民族的要因

内因性民族的要因がコンシズマブの安全性プロファイルに影響を及ぼす可能性については、安全性解析対象集団に基づく安全性併合データを中心に評価した。解析データセット及び観察期間の説明は、2.7.4.1.1.5.5 項に示した。

内因性民族的要因別のコンシズマブの安全性プロファイルは、有害事象を発現した被験者の割合及び事象の単位時間あたりの発現件数の違いをサブグループ間で比較することにより評価した。サブグループ間の全体的な有害事象の発現パターンの違いを最初に説明し、次に全体的な発現パターンと著しく異なる器官別大分類又は基本語の有害事象がみられたサブグループについて述べる。これらの検討は、付録 2.7.4.7.5 に示す表及び図に基づいて行った。

2.7.4.5.1.1 年齢グループ別の安全性

安全性併合データはベースラインの年齢に基づいて以下のサブグループに分けられた。

- 青年（12～17 歳）
- 成人（18 歳以上）

4310 試験から移行し 4311 試験で治療を継続した被験者は、4311 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Section 9.5.1 に示されるように、ベースライン時の年齢に基づいて年齢グループに分けた。

安全性併合データに含まれる試験のうち、青年を対象として含めた試験は 4311 試験以外になかったため、青年の年齢グループの被験者はすべてインヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者を対象としたピボタル試験である 4311 試験に組み入れられた被験者であった（表 2.7.4.1-1）。また、65 歳以上（高齢者）の被験者は少ないため、これらの被験者は「成人」の年齢グループに含めた。高齢者における個々の有害事象の一覧は付録 2.7.4.7.5、Listing 12 に示した。

コンシズマブは、小児（12 歳未満）及び青年患者に対するコンパッショネートユースでも提供されている。これらの患者における安全性の評価については、2.7.4.2.1.5.3 項に記載する。

2.7.4.5.1.1.1 安全性併合データ（4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験）

年齢グループ別の被験者数及び総曝露（人・年）を安全性併合データについて血友病の分類ごとに表 2.7.4.1-9 に示す。

インヒビターを保有する血友病 A 及び B の青年被験者 42 例がコンシズマブの投与を受け、総曝露は 37.1 人・年であった。青年被験者はインヒビターを保有する血友病 A 患者及びインヒビターを保有する血友病 B 患者に均等に分布していた。インヒビターを保有しない血友病 A 患者はすべて成人であり、4255 試験の年齢に関する選択基準を反映していた。成人被験者における総曝露は、血友病の分類全体を通じて 48.3～72.0 人・年であった。

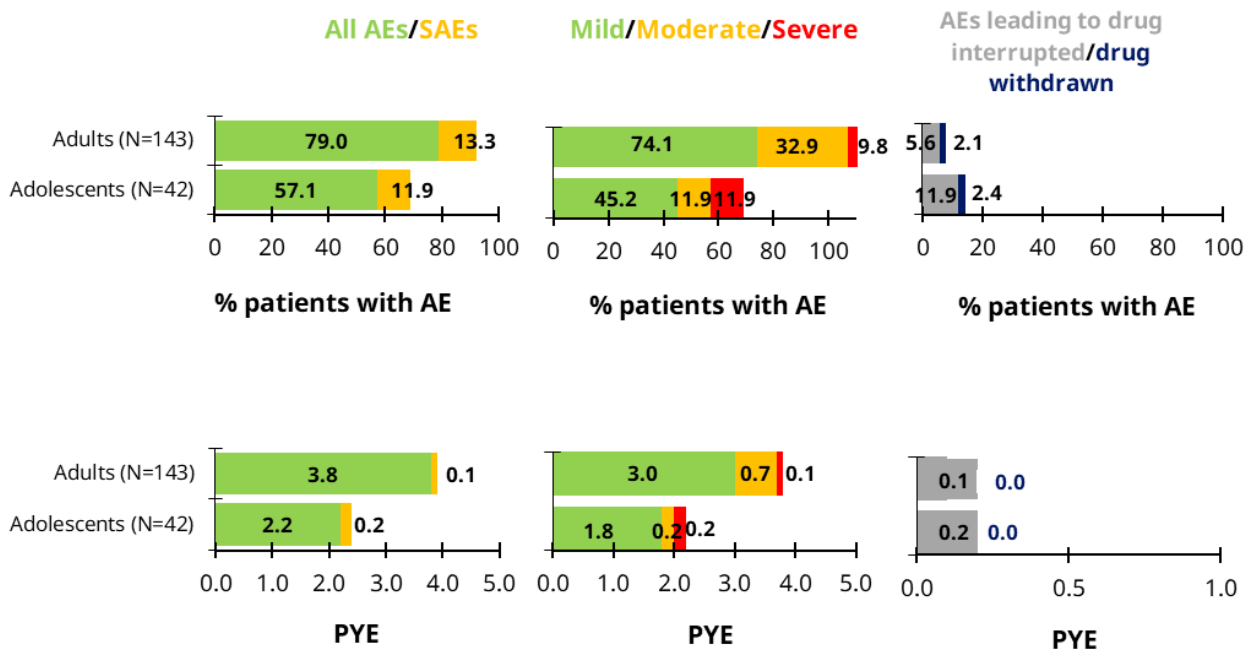
ベースライン時に 65.0～79.0 歳であった高齢被験者 4 例がコンシズマブによる予防治療を受けた〔インヒビターを保有する血友病 A 患者：1 例（出血時治療群に無作為割り付けされ、4311 試験の延長パートでのみ投与を受けた）、インヒビターを保有する血友病 B 患者：1 例、インヒビターを保有しない血友病 A 患者：2 例〕（付録 2.7.4.7.1、Listing 10）。

安全性併合データにおける年齢グループ別〔青年（12～17 歳）及び成人（18 歳以上）〕の有害事象の概要を図 2.7.4.5-1 に示す。全体として、有害事象を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数は、成人の年齢グループと比較して青年の年齢グループでわずかに低かったが、重度の有害事象及び重篤な有害事象については年齢グループ間で同様であった。

高齢者の年齢グループでは、on-treatment 観察期間に発現した有害事象（定義は 2.7.4.1.1.5.5 項に示した）は、コンシズマブによる予防治療時に 4 例中 2 例で 19 件報告された。いずれも非重篤で、重症度は軽度又は中等度であり、治験薬に対する処置には至らなかった（付録 2.7.4.7.5、Listing 12）。これらの有害事象のうち 7 件の転帰は「未回復」と報告された。

青年及び成人のいずれの年齢グループにおいても、治験薬投与の中止に至った有害事象を発現した被験者の割合は低かった。

図 2.7.4.5-1　年齢グループ別の有害事象の概要－安全性解析対象集団－安全性併合データ－HAwI、HBwI 及び HA－4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験



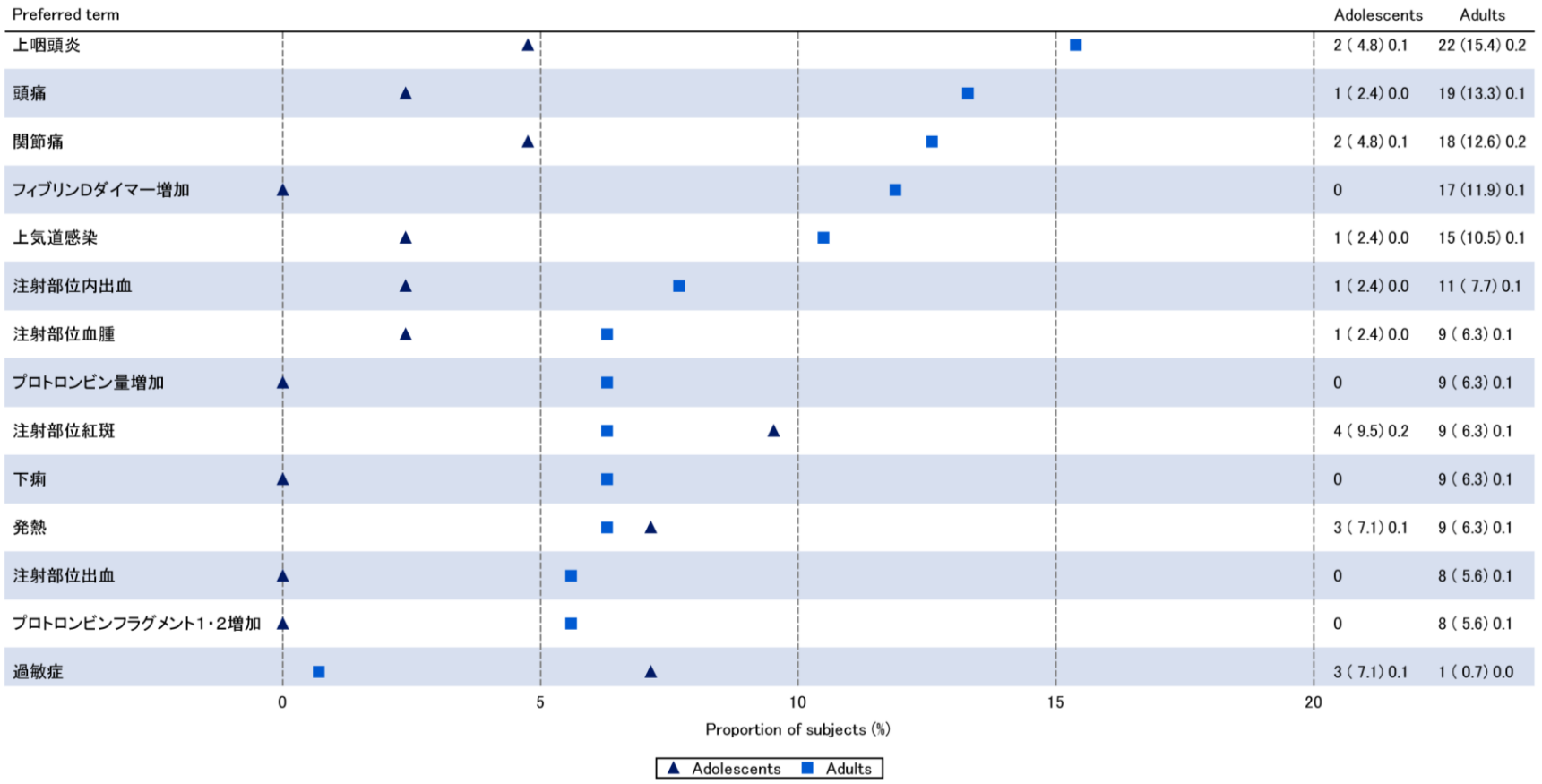
Abbreviations: AE: adverse event; PPX: prophylaxis; PYE: patient years of exposure; SAE: serious adverse event

年齢グループ別の有害事象を付録 2.7.4.7.5、Table 3（器官別大分類及び基本語別）に要約する。65 歳以上の被験者で報告された有害事象の一覧を付録 2.7.4.7.5、Listing 12 に示す。

最も高頻度で報告された有害事象（成人又は青年のいずれかの年齢グループで 5%以上）を年齢グループ別に図 2.7.4.5-2 に示し、器官別大分類及び基本語別の要約を付録 2.7.4.7.5、Table 8 に示す。

いずれの年齢グループにおいても、比較的よくみられる有害事象は安全性併合データ全体で観察されたものと同程度であった。これらのすべての事象について、単位時間あたりの発現件数は同様であったが、事象を発現した被験者の割合は青年被験者と比較して成人被験者で全体的に高かった。ただし、注射部位紅斑、発熱及び過敏症の事象については、青年被験者と比較して成人被験者で発現した被験者の割合は低かった。しかしながら、青年被験者で報告されたこれらの事象は少なかったため、結果の解釈には注意が必要である。

図 2.7.4.5-2　コンシズマブ投与群の有害事象－基本語別－高頻度（5%以上）－年齢グループ別－summary plot－－HA+HAwI+HBwI－安全性解析対象集団－4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験



HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.

Values (right panel) are: N= number of subjects, %= percentage of subjects with adverse event and R= rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure. Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Adults column. Most frequent is defined as preferred terms with percentage of subjects >= 5% in any of the Adolescents or Adults columns.

コンシズマブとの因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された有害事象を発現した被験者の割合は、青年被験者と成人被験者で同様であった（付録 2.7.4.7.5、Table 1）。

高齢被験者 1 例において、非重篤のコンシズマブとの因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された有害事象が 2 件報告された（注射部位そう痒感、フィブリン D ダイマー増加）。いずれの事象も、治験薬に対する処置はなく、それぞれ 3 日及び 498 日後に回復したと報告された（付録 2.7.4.7.5、Listing 12)。

青年の年齢グループにおける 1 件の有害事象（過敏症）及び成人の年齢グループ群における事象 3 件〔うっ血性心筋症、腎梗塞及び COVID-19（転帰「死亡」）〕は、治験薬投与の中止に至った（2.7.4.2.1.4 項）。

2.7.4.5.1.1.2　年齢別の安全性の要約

全体として、コンシズマブによる予防治療の安全性は、高齢者を含め年齢グループ間で一貫していると考えられた。

明らかな年齢による特定の有害事象の発現パターンはみられず、年齢グループ間の傾向は安全性併合データ全体で観察されたものと同様であった。一部の種類の事象については、発現した被験者の割合に差が認められたが、事象を報告した被験者数が少なかったことによる可能性があると考えられた。

すべての年齢グループにおいて、有害事象の大部分の重症度は軽度又は中等度であり、因果関係は「なし」と判定され、大部分の被験者が有害事象から回復した。重度の有害事象及び重篤な有害事象の単位時間あたりの発現件数は、青年及び成人の年齢グループ間で同程度であった。

2.7.4.5.1.2　人種別の安全性

安全性併合データは以下の人種のサブグループに分けられた。

- 白人
- アジア人
- 黒人／アフリカ系アメリカ人
- その他（アメリカ先住民、アラスカ先住民、「該当なし」又は「報告なし」）

2.7.4.5.1.2.1　安全性併合データ（4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験）

全体として、人種間の有害事象の分布に関して顕著な違いは認められなかった。

人種別の被験者数及び総曝露（人・年）を安全性併合データについて血友病の分類ごとに表 2.7.4.1-9 に示す。

有害事象の単位時間あたりの発現件数は、コンシズマブによる治療を受けた主要な人種間で同様であり（白人では 3.8 件／人・年、アジア人では 3.5 件／人・年）、黒人／アフリカ系アメリカ人ではわずかに低かった（2.1 件／人・年）（付録 2.7.4.7.5、Table 4）。有害事象を発現した被験者の割合は 53.8～80.2%であった。

「その他」の人種のサブグループの被験者 13 例中 6 例については、人種が分類されなかった。これには、法律により人種及び民族に関する情報の収集が禁止されているフランスで組み入れられた被験者が含まれる。

安全性併合データ全体では、総曝露は白人（150.9 人・年）及びアジア人（59.4 人・年）の人種のサブグループで最も高く、これらの人種は安全性併合データに占める割合も最も高かった。

安全性併合データにおける人種別の有害事象について、器官別大分類及び基本語別の要約を付録 2.7.4.7.5、Table 4 に示す。いずれの人種のサブグループにおいても、特定の事象が多く発現することはなかった。最も高頻度（5%以上）で報告された事象は主要な人種間で一貫しており、上咽頭炎、上気道感染、注射部位反応及び関節痛であった。「その他」及び「黒人／アフリカ系アメリカ人」のサブグループの被験者が少なかったために、当該グループの被験者 1 例で報告されたすべての事象が 5%の閾値に到達したことに留意する必要がある。

2.7.4.5.1.2.2　人種別の安全性の要約

全体として、人種のサブグループを通じてコンシズマブによる予防治療の安全性は一貫していると考えられた。

2.7.4.5.1.3　民族別の安全性

安全性併合データは以下の民族のサブグループに分けられた。

- 非ヒスパニック／非ラテン系
- ヒスパニック／ラテン系
- 報告なし

2.7.4.5.1.3.1　安全性併合データ（4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験）

全体として、民族別のサブグループ間の有害事象の分布に関して顕著な違いは認められなかった。

民族別の被験者数及び総曝露（人・年）を安全性併合データについて血友病の分類ごとに表 2.7.4.1-9 に示す。安全性併合データ全体において 7 例の民族が報告されなかった。これらの被験者から得られたデータについては、これ以上は言及しない。

ヒスパニック系／ラテン系の被験者では 6 例（54.5%）に 55 件（4.8 件／人・年）の有害事象が報告されたのに対し、非ヒスパニック系／非ラテン系の被験者では 126 例（75.4%）に 752 件（3.6 件／人・年）の有害事象が報告された。

ヒスパニック／ラテン系の被験者において最も高頻度で報告された有害事象（1 例以上で報告）は、安全性併合データ全体と同様で、複数の器官別大分類にわたっており、上咽頭炎、上気道感染、注射部位血腫及び背部痛であった。非ヒスパニック系／非ラテン系の被験者において、比較的よくみられる有害事象は上咽頭炎及び関節痛であった。

安全性併合データにおける民族別の有害事象について、器官別大分類及び基本語別の要約を付録 2.7.4.7.5、Table 5 に示す。報告された有害事象の種類（器官別大分類及び基本語）を検討した結果、民族間を通じてコンシズマブの投与後の有害事象の分布に予測できない発現パターンは認められず、安全性併合データ全体と同様の傾向が認められた。

2.7.4.5.1.3.2　民族別の安全性の要約

全体として、民族別のサブグループを通じてコンシズマブによる予防治療の安全性は一貫していると考えられた。

2.7.4.5.1.4　肝機能障害を有する被験者における安全性

肝機能障害を有する被験者におけるコンシズマブの安全性プロファイルは、コンシズマブの作用及び消失のメカニズムから、正常な肝機能を有する被験者と違いはないと予想される。

被験者は、ベースライン時に測定した肝酵素のアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）値に基づいてサブグループに分けられ、ALT 又は AST が高値の場合（基準値上限の 1.5 倍以上）、肝障害を有するとみなした。

スクリーニング時に肝機能障害又は重度の肝疾患（ALT が基準値上限の 3 倍超と定義）が認められた被験者は、コンシズマブの臨床試験から除外した。また、スクリーニング時に活動性 B 型肝炎又は C 型肝炎の感染が確認された被験者は、4159 試験から除外した〔4311 試験（Module 5.3.5.1）Section 9.3.2、4310 試験 延長パート（Module 5.3.5.1）Section 9.3.2、4255 試験 延長パート（Module 5.3.5.2）Section 9.3.2、4159 試験（Module 5.3.4.2）Section 9.3.2〕。

2.7.4.5.1.4.1　安全性併合データ（4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験）

全体として、肝機能グループ間で有害事象の分布に関して顕著な違いは認められなかった。

安全性併合データにおけるコンシズマブによる予防治療を受けた被験者数及び総曝露（人・年）をベースライン時の肝機能別に表 2.7.4.5-1 に示す。

コンシズマブの臨床開発プログラムにおいて、ベースライン時に ALT 又は AST が基準値上限の 1.5 倍以上の高値であった被験者は少なく（185 例中 5 例、2.7%）、1 例が欠測であった。

表 2.7.4.5-1　コンシズマブの投与を受けた被験者の肝機能別の有害事象の概要－安全性解析対象集団－安全性併合データ－4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験

	Normal ALT and AST	Elevated ALT or AST	Total
N	179	5	185
Total exposure (PYE)	228.1	4.1	232.8
Patients with adverse event, N (%)	134 (74.9)	2 (40.0)	137 (74.1)
Number of adverse events	791	22	832
Event rate[a]	3.5	5.3	3.6

Notes: normal: ALT and AST levels below 1.5 times above ULN; elevated ALT or AST: ALT and/or AST levels at 1.5 times ULN or above. [a]Rate calculated as number of AEs per patient years of exposure. MedDRA version 24.1.
Abbreviations: AE: adverse event; ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; MedDRA: medical dictionary for regulatory activities; N (%): number and percentage of patients; PYE: patient years of exposure; ULN: upper limit of the normal range.

安全性併合データにおけるベースライン時の肝機能別の有害事象について、器官別大分類及び基本語別の要約を付録 2.7.4.7.5、Table 11 に示す。

ALT 又は AST が高値の被験者 5 例中 2 例で 22 件の有害事象が報告された（表 2.7.4.5-1）。正常肝機能を有する被験者では 179 例中 134 例が有害事象を報告した。

「ALT 又は AST の高値」のサブグループでは、「注射部位出血」の非重篤な事象のみが複数回報告された（1 例に 5 件）。残りの有害事象はすべて 1 件ずつ報告された事象で、複数の器官別大分類にわたっており、明確な発現パターンは認められなかった。

当該患者集団で予想されたとおり、安全性併合データの被験者の約 20%は、既往歴に B 型肝炎又は C 型肝炎が記録されていた（付録 2.7.4.7.1、Table 4）。コンシズマブの予防治療に関連する可能性のある安全上の所見に特記すべき傾向は認められなかった。

2.7.4.5.1.4.2　肝機能障害を有する被験者における安全性の要約

ALT 又は AST が基準値上限の 1.5 倍以上の高値であった被験者と ALT 及び AST が正常であった被験者間でコンシズマブの安全性プロファイルが異なることを示す兆候はなかった。

報告された有害事象の種類（器官別大分類及び基本語）を検討した結果、肝機能グループを通じてコンシズマブの投与後の有害事象の分布に予測できない発現パターンは認められなかった。

2.7.4.5.1.5　腎機能障害を有する被験者における安全性

安全性併合データは、中央検査機関が CKD-EPI の推定式に基づいて算出した eGFR に従って、ベースライン時の腎機能により以下のサブグループに分けられた。

- 腎機能正常（eGFR 90 mL/min/1.73 m^2 以上）
- 腎機能低下（eGFR 90 mL/min/1.73 m^2 未満）

第 1 相試験の 4159 試験では、eGFR の評価は行われなかった。代わりに、透析を受けている場合及び／又はスクリーニング時の中央検査機関の基準範囲に従ってクレアチニン値が基準値上限の 1.25 倍以上であった場合、腎機能障害を有する被験者とみなし、試験から除外した〔4159 試験（Module 5.3.4.2）Section 9.3.2 項〕。したがって、4159 試験においてコンシズマブの投与を受けた被験者（表 2.7.4.1-7）は eGFR が低値の被験者におけるコンシズマブの安全性評価から除外された。

除外基準に従い、eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 以下の被験者は、コンシズマブを用いた第 3 相試験（4311 試験）及び第 2 相試験（4310 試験及び 4255 試験）に組み入れられなかった〔4311 試験（Module 5.3.5.1）Section 9.3.2、4310 試験 延長パート（Module 5.3.5.1）Section 9.3.2、4255 試験 延長パート（Module 5.3.5.2）Section 9.3.2〕。

2.7.4.5.1.5.1　安全性併合データ（4255 試験、4310 試験及び 4311 試験）

全体として、腎機能グループ間で有害事象の分布に関して顕著な違いは認められなかった。

安全性併合データ（4159 試験を除く）におけるコンシズマブによる予防治療を受けた被験者数及び総曝露（人・年）をベースライン時の腎機能別に表 2.7.4.5-2 に示す。

コンシズマブの臨床開発プログラムにおいて腎機能の低下が認められた被験者は少なかった（167 例中 7 例、4.2%）ことから、結果の解釈には注意が必要である。

表 2.7.4.5-2　コンシズマブの投与を受けた被験者のベースラインの腎機能別の有害事象の概要－安全性解析対象集団－安全性併合データ－4255 試験、4310 試験及び 4311 試験

	Reduced	Normal	Total
N	7	160	167
Total exposure (PYE)	8.5	220.6	229.1
Patients with adverse event, N (%)	5 (71.4)	116 (72.5)	121 (72.5)
Number of adverse events	42	743	785
Event rate[a]	4.9	3.4	3.4

Notes: Normal renal function: eGFR ≥90 mL/min per 1.73 m^2; reduced eGFR: eGFR below 90 mL/min/1.73 m^2. Patients exposed to concizumab in trial 4159 (*N*=18) were excluded from the evaluation, as eGFR was not assessed in the trial (see Section 2.7.4.5.1.5). [a]Rate calculated as number of AEs per patient years of exposure. MedDRA version 24.1.

Abbreviations: AE: adverse event; eGFR: estimated glomerular filtration rate; MedDRA: medical dictionary for regulatory activities; N (%): number and percentage of patients; PYE: patient years of exposure.

安全性併合データにおけるベースライン時の腎機能別の有害事象について、器官別大分類及び基本語別の要約を付録 2.7.4.7.5、Table 10 に示す。

有害事象を報告した被験者の割合は腎機能グループ間で同程度であったが、単位時間あたりの発現件数は eGFR が低値であった被験者でわずかに高かった。

腎機能が低下した被験者では 5 例（71.4%）に 42 件（4.9 件／人・年）の有害事象が報告されたのに対し、腎機能が正常な被験者では 116 例（72.5%）に 743 件（3.4 件／人・年）の有害事象が報告された。

腎機能が低下した被験者において最も高頻度で報告された有害事象（2 例以上で報告）は、注射部位出血及び注射部位内出血であった。残りの有害事象は、1 例の被験者で 1 件報告された（被験者数が少なかったため、1 例以上で報告された事象は 10%の閾値に到達した）。

腎機能が正常な被験者において最も高頻度で報告された有害事象は、安全性併合データ全体と同様であり、上咽頭炎、頭痛及びフィブリン D ダイマー増加であった。

2.7.4.5.1.5.2　腎機能障害を有する被験者における安全性の要約

腎機能が低下した被験者と腎機能が正常な被験者間でコンシズマブの安全性プロファイルが異なることを示す兆候はなかった。

報告された有害事象の種類（器官別大分類及び基本語）を検討した結果、腎機能グループを通じてコンシズマブの投与後の有害事象の分布に予測できない発現パターンは認められなかった。

2.7.4.5.1.6　血栓塞栓リスク因子を有する被験者における安全性

ベースライン時に血栓塞栓リスク因子を有する被験者と有していなかった被験者におけるコンシズマブの安全性プロファイルを評価するため、追加の MedDRA の検索を実施した。選択されたリスク要因について、ベースライン時の BMI、既往歴及び併発疾患に基づき、試験対象集団において検討を行った（MedDRA 検索用語は付録 2.7.4.7.6 に示した）。

安全性併合データは、ベースライン時の血栓塞栓リスク因子の有無（はい／いいえ）によりサブグループに分けられた。

2.7.4.5.1.6.1　安全性併合データ（4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験）

全体として、ベースライン時に血栓塞栓リスク因子を有していた被験者と有していなかった被験者における有害事象の分布に関して、顕著な違いは認められなかった。

MedDRA 検索に基づくスクリーニング時の血栓塞栓性リスク因子を血友病分類別に表 2.7.4.5-3 に示す。ただし、当該表では複数の治療群を含む試験についてはすべての治療群の被験者を表していることに留意する必要がある。したがって、コンシズマブによる予防治療を受けていない出血時治療群（4311 試験：6 例、4310 試験：1 例）又はプラセボ群（4159 試験：6 例）の 13 例も含まれている〔4311 試験（Module 5.3.5.1）TFL Table 14.2.1、4310 試験 延長パート（Module 5.3.5.1）EOT Table 14.2.1 及び 4159 試験（Module 5.3.4.2）EOT Table 14.2.1〕。

血栓塞栓リスク因子は、安全性併合データ全体の 23.7%に認められ、血友病の分類を通じて同様の割合であった（表 2.7.4.5-3）。

いずれの血友病の分類においても最も高頻度で報告された血栓塞栓リスク因子は高血圧（器官別大分類「血管障害」）であり、次いで「BMI が 35 kg/m^2 超」であった。残りのリスク因子は複数の器官別大分類にわたっており、血友病の分類を通じて 1 例又は 2 例の被験者で報告された。

安全性併合データにおける血栓塞栓リスク因子に基づくサブグループ別の有害事象について、器官別大分類及び基本語別の要約を付録 2.7.4.7.3、Table 10 に示す。

全体として、コンシズマブの安全性はベースライン時の血栓塞栓リスク因子の有無にかかわらず一貫していた。安全性併合データにおいて、有害事象を発現した被験者の割合と単位時間あたりの発現件数は、2 つのサブグループ間（血栓塞栓リスク因子あり対血栓塞栓リスク因子なし）で同程度であった。

有害事象は、複数の器官別大分類にわたっており、単位時間あたりの発現件数はサブグループ間で同様であった。有害事象の発現パターンはサブグループ間で全体的に同様であった。

一部の例外を除いて、最もよくみられる（5%以上）有害事象はサブグループ間で類似していた。

- ベースライン時に血栓塞栓リスク因子あり：上咽頭炎、頭痛、フィブリン D-ダイマー増加、注射部位血腫、高血圧、関節痛、下痢、悪心及び歯周炎
- ベースライン時に血栓塞栓リスク因子なし：上咽頭炎、頭痛、関節痛、上気道感染、フィブリン D-ダイマー増加、注射部位紅斑及び発熱

4311 試験においてスクリーニング時に血栓塞栓リスク因子を有していた被験者 1 例では、治療の一時中断前に重篤で重度の非致死性の事象である腎梗塞が発現した（2.7.4.2.2.1.2.1 項及び表 2.7.4.2-18）。

表 2.7.4.5-3　スクリーニング時の血栓塞栓リスク因子－既往歴の MedDRA 検索に基づく－器官別大分類及び基本語別－血友病の分類別－要約－HAwI、HBwI 及び HAwI+HBwI－安全性解析対象集団－4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験

	HA N (%)	HAwI N (%)	HBwI N (%)	HAwI + HBwI N (%)	Total N (%)
N in SAS	60	83	55	138	198
Thromboembolic risk factors					
Yes	16 (26.7)	17 (20.5)	14 (25.5)	31 (22.5)	47 (23.7)
No	44 (73.3)	66 (79.5)	41 (74.5)	107 (77.5)	151 (76.3)
BMI > 35 kg/m^2	2 (3.3)	1 (1.2)	6 (10.9)	7 (5.1)	9 (4.5)
Risk factors by SOC and PT					
血管障害	9 (15.0)	12 (14.5)	10 (18.2)	22 (15.9)	31 (15.7)
高血圧	9 (15.0)	12 (14.5)	10 (18.2)	22 (15.9)	31 (15.7)
代謝および栄養障害	4 (6.7)	2 (2.4)	3 (5.5)	5 (3.6)	9 (4.5)
高コレステロール血症	1 (1.7)	1 (1.2)	1 (1.8)	2 (1.4)	3 (1.5)
脂質異常症	1 (1.7)	1 (1.2)	0	1 (0.7)	2 (1.0)
高脂血症	1 (1.7)	0	1 (1.8)	1 (0.7)	2 (1.0)
糖尿病	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
高トリグリセリド血症	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
２型糖尿病	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
神経系障害	0	3 (3.6)	0	3 (2.2)	3 (1.5)
脳血管発作	0	2 (2.4)	0	2 (1.4)	2 (1.0)
出血性卒中	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
不全片麻痺	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
外科および内科処置	1 (1.7)	0	1 (1.8)	1 (0.7)	2 (1.0)
中心静脈カテーテル留置	1 (1.7)	0	1 (1.8)	1 (0.7)	2 (1.0)
静脈カテーテル留置	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
心臓障害	1 (1.7)	1 (1.2)	0	1 (0.7)	2 (1.0)
狭心症	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
心房細動	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
第Ｖ因子ライデン変異	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)

Thromboembolic risk factors at screening - based on MedDRA search in medical history - by system organ class and preferred term - by haemophilia type - summary - HAwI, HBwI and HAwI+HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	HA	HAwI	HBwI	HAwI + HBwI	Total
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
胃腸障害	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
消化管壊死	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
骨壊死	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, SAS: safety analysis set, BMI: body mass index, %: percentage of subjects.
MedDRA 24.1. All arms are included from the trials with multiple arms. BMI > 35 kg/m^2 is included as a risk factor along with the terms captured by MedDRA.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Total column.

2.7.4.5.1.6.2　血栓塞栓リスク因子を有する被験者における安全性の要約

コンシズマブの安全性プロファイルは血栓塞栓リスク因子がある被験者とない被験者間で一貫していた。

4311 試験においてスクリーニング時に血栓塞栓リスク因子を有していた被験者 1 例では、治療の一時中断前に重篤で重度の非致死性の事象である腎梗塞が発現した。治療の再開後は、血栓塞栓性事象は報告されていない（2.7.4.2.2.1 項）。

血栓塞栓症のリスク因子は、ベースライン時にはすべての血友病の分類を通じて被験者の約 20%に認められた。血友病の分類間で明らかな違いはみられず、特定のリスク因子が多く認められることもなかった。インヒビターを保有する血友病 A 患者、インヒビターを保有する血友病 B 患者及びインヒビターを保有しない血友病 A 患者を通じて最も高頻度で報告されたリスク因子は高血圧であった。

2.7.4.5.2　外因性民族的要因

2.7.4.5.2.1　米国人における安全性

安全性解析対象集団を用いて安全性併合データに基づき、米国人と非米国人の有害事象について評価した。解析データセット及び観察期間に関する詳細は 2.7.4.1.1.5.5 項に示した。

2.7.4.5.2.1.1　安全性併合データ（4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験）

米国籍別の被験者数及び総曝露（人・年）を安全性併合データについて血友病の分類ごとに表 2.7.4.5-4 に示す。米国人 13 例がコンシズマブによる予防治療を受け、その多くがインヒビターを保有しない血友病 A 患者又はインヒビターを保有する血友病 B 患者であった。

表 2.7.4.5-4　コンシズマブの曝露－米国人対非米国人－血友病の分類別－安全性解析対象集団－4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験

	HA		HAwI		HBwI		Total	
	N (%)	R	N (%)	R	N (%)	R	N (%)	R
Total	54 (100.0)	72.0	78 (100.0)	91.3	53 (100.0)	65.2	185 (100.0)	228.6
US vs non-US								
US	6 (11.1)	6.7	1 (1.3)	3.4	6 (11.3)	3.9	13 (7.0)	14.0
non-US	48 (88.9)	65.2	77 (98.7)	88.0	47 (88.7)	61.3	172 (93.0)	214.5

Notes: Patients exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded.
Abbreviations: HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors; N (%): number and percentage of patients; R: event rate.

安全性併合データのベースラインにおける国籍別（米国人対非米国人）の有害事象について器官別大分類及び基本語別の要約を付録 2.7.4.7.5、Table 6 に示す。

米国人被験者では 10 例（76.9%）に 46 件（3.2 件／人・年）の有害事象が報告されたのに対し、非米国人被験者では 127 例（73.8%）に 786 件（3.6 件／人・年）の有害事象が報告された。

米国人被験者において最も高頻度で報告された有害事象（2 例以上で報告）は、頭痛及び注射部位内出血であった。残りの有害事象は、1 例の被験者に 1 件報告された（被験者が少なかったため、1 例以上で報告された事象は 5%の閾値に到達した）。非米国人被験者で最もよくみられる有害事象には上咽頭炎及び関節痛が含まれていた。

2.7.4.5.2.1.2　要約

コンシズマブの安全性プロファイルは米国人被験者と非米国人被験者間で一貫していた。

有害事象を発現した被験者の割合と単位時間あたりの発現件数は、米国人被験者と非米国人被験者間で同様であった。米国籍別でも安全性併合データと同様の発現傾向が認められた。

2.7.4.5.3　日本人被験者における安全性－試験別（4311 試験、4310 試験及び 4255 試験）

日本人被験者における安全性は、日本人被験者が組み入れられた国際共同第 2 相試験及び第 3 相試験〔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 4311 試験及び 4310 試験及びインヒビターを保有しない血友病 A 患者を対象とした 4255 試験〕ごとの日本人集団と全集団の比較に基づき評価した（表 2.7.4.1-1）。

日本人被験者は日本の治験実施施設で組み入れられた被験者と定義した。

安全性解析対象集団に基づき評価した。解析データセット及び観察期間の説明は、2.7.4.1.1.5.5 項に示した。

2.7.4.5.3.1　4311 試験（インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者）－第 3 相試験

被験者の内訳

日本人被験者における被験者の内訳の詳細は、Module 2.7.3.3.1.1.1.1 に示し、以下に要約する。

主要解析の cut-off 時点までに、第 3 相試験（4311 試験）では、無作為割り付け又は割り当てられた被験者 7 例のうち 6 例（インヒビターを保有する血友病 A 患者 1 例及びインヒビターを保有する血友病 B 患者 5 例）がコンシズマブによる予防治療を受けた。1 例は出血時治療群（治療群 1）に無作為に割り付けされ、治療の一時中断後に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。

日本人被験者 4 例は 24 又は 32 週で治験薬投与を完了し、3 例（42.9%）が治験薬投与を中止した（コンシズマブによる予防治療群：2 例、出血時治療群：1 例）。有害事象により治験薬投与を中止した日本人はいなかった（Module 2.7.3、付録 2.7.3.7.1、Table 56）。

曝露

日本人における曝露は、安全性解析対象集団の解析データセット及び血友病の分類別（インヒビターを保有する血友病 A 患者及びインヒビターを保有する血友病 B 患者）に、付録 2.7.4.7.7、Table 1～Table 3 に示した。全集団の曝露を治験総括報告書に示した〔4311 試験（Module 5.3.5.1）TFL Table 14.2.6～14.2.8〕。特に特定しない限り、安全性解析対象集団に基づき、OT 解析データセット（2.7.4.1.1.5.5 項）を用いて結果を提示する。

主要解析の cut-off 時点では、インヒビターを保有する血友病 A 患者（1 例）及びインヒビターを保有する血友病 B 患者（5 例）の日本人被験者 6 例が治療の一時中断前及び再開後にコンシズマブによる予防治療（治療群 2～4）を受けており、曝露の平均値（標準偏差）は 1.3 人・年（0.5）〔インヒビタ

ーを保有する血友病 A 患者：0.9 人・年、インヒビターを保有する血友病 B 患者：1.4 人・年（0.5）〕、総曝露は 7.7 人・年であった（付録 2.7.4.7.7、Table 1～Table 4）。出血時治療群に無作為割り付けされた日本人被験者の観察期間は 0.3 人・年であった（コンシズマブによる予防治療は受けなかった）（付録 2.7.4.7.7、Listing 14）。

日本人被験者における年齢グループ別の総曝露は、青年グループ（1 例）で 1.1 人・年、成人グループ（5 例）で 4.0 人・年であった（付録 2.7.4.7.7、Listing 12）。

人口統計学的特性及びベースライン特性

全体的に、OTexIR 解析データセット（2.7.4.1.1.5.5 項の定義による）に基づく日本人集団と全集団との間で同様の人口統計学的特性及びベースライン特性が認められた。ただし、日本人では青年被験者の割合が低く〔日本人集団では 1 例（16.7%）に対し、全集団では 40 例（33.9%）〕、これは年齢の平均値（標準偏差）が日本人集団では 34.2 歳（11.1）であったのに対し、全集団では 28.1 歳（13.5）であったことに反映されていた〔Module 2.7.3、付録 2.7.3.7.1、Table 1 及び Table 2、ならびに 4311 試験（Module 5.3.5.1）、TFL Table 14.1.1 及び 14.1.4〕。65 歳以上（高齢者）の日本人被験者はいなかった（付録 2.7.4.7.7、Listing 14）。

有害事象

日本人被験者における有害事象の提示は、2.7.4.1.1.5.5 項で定義した OT 解析データセットを用いた安全性解析対象集団に焦点をあてる。

解析データセットごとの日本人における有害事象の概要を付録 2.7.4.7.7、Table 4 に示した。全集団における有害事象の概要は 2.7.4.2.1.1 項に示した。日本人集団についてすべての有害事象を器官別大分類及び基本語別に付録 2.7.4.7.7、Table 5（OT 解析データセット）及び Table 10（OTexIR 解析データセット）に要約し、OTexIR 解析データセットに基づき血友病の分類別（インヒビターを保有する血友病 A 患者及びインヒビターを保有する血友病 B 患者）及び年齢グループ別にそれぞれ付録 2.7.4.7.7、Table 11 及び Table 12 に要約した。

コンシズマブによる予防治療を受けた（治療群 1～4）日本人被験者 6 例中 5 例（83.3%）に 34 件の有害事象が報告され、単位時間あたりの発現件数は 4.4 件／人・年であった（付録 2.7.4.7.7、Table 4）。出血時治療群（治療群 1）では有害事象の報告はなかった。

大部分の有害事象の重症度は軽度又は中等度であり、コンシズマブによる予防治療との因果関係は「なし」と判定され、転帰は「回復」と報告された。有害事象により治験薬の投与を中止した日本人被験者はいなかった。

青年被験者（1 例のみ）と比較して成人被験者で有害事象がより多く報告されたが、日本人被験者では、報告された有害事象の発現パターンに明らかな年齢グループ間の違いは認められなかった（付録 2.7.4.7.7、Table 15）。

コンシズマブによる予防治療群の 4 例（66.7%）に発現した 9 件の有害事象は、治験責任医師により治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された（付録 2.7.4.7.7、Table 6）。日本人集団において因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された有害事象は、器官別大分類「一般・全身障害および投与部位の状態」に含まれる注射部位反応（注射部位反応、注射部位腫脹及び注射部位蕁麻疹）ならびにプロトロンビンフラグメント 1・2 増加及びフィブリン D ダイマー増加の（器官別

大分類「臨床検査」）であった。4311 試験については、付録 2.7.4.7.7、Figure 13 に D-ダイマーの個々のプロファイルを示した。なお、D-ダイマーに明らかな変動が認められた日本人被験者 2 例（コンシズマブによる予防治療群：1 例、出血時治療群：1 例）において、これらの観察に関連する有害事象は報告されなかった。

9 件の事象はいずれも非重篤であり、重症度は軽度又は中等度であり、治験薬に対する処置には至らなかった。2 例で 3 件発現した因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された有害事象の転帰は「未回復」として報告され、残りの 6 件は転帰が「回復」であった（付録 2.7.4.7.7、Listing 15）。

コンシズマブによる予防治療群の 2 例で 2 件の重篤な有害事象〔出血性関節症（被験者 ID：[redacted]071）、筋肉内出血（被験者 ID：[redacted]071）〕が報告された（付録 2.7.4.7.7、Table 7 及び Listing 15）。いずれも重度の事象であり、コンシズマブによる予防治療との因果関係は「なし」と判定され、転帰は「回復」と報告された（それぞれ 15 日後及び 6 日後）。筋肉内出血の事象に対しては治験薬に対する処置は行うことなく回復した。出血性関節症の事象は担当医師の判断で治療を行った治療の一時中断中に発現した。これらの事象の詳細な叙述は、治験総括報告書〔4311 試験（Module 5.3.5.1）Section 14.3.3〕に示した。

注目すべき安全性領域

日本人被験者において、死亡、血栓塞栓性事象、過敏症の事象及び投薬過誤は報告されなかった。

注射部位反応は 4 例で 4 件（0.5 件／人・年）報告され（付録 2.7.4.7.7、Table 9）、このうち 3 件は上記のとおりコンシズマブによる予防治療との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された。残りの事象（注射部位出血）は重症度が軽度であり、治験責任医師によりコンシズマブの予防治療との因果関係は「なし」と判定され、治験薬に対する処置なしに回復したと報告された。

2.7.4.5.3.2　4310 試験（インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者）及び 4255 試験（インヒビターを保有しない血友病 A 患者）－第 2 相試験

2 つの第 2 相試験では、6 例の日本人被験者が最長 126 週間コンシズマブによる予防治療を受けた。

- 4255 試験：インヒビターを保有しない血友病 A 患者 4 例
- 4310 試験：インヒビターを保有する血友病 B 患者 2 例〔1 例は出血時治療（エプタコグ アルファ）に無作為割り付けされたため、試験の延長パートでのみコンシズマブによる予防治療を受けた〕。

4310 試験の延長パートでは、1 例がコンシズマブの予防治療の投与量を 0.25 mg/kg に増量し、1 例がコンシズマブの投与量を 0.15 mg/kg で維持した〔4310 試験（Module 5.3.5.2）Appendix 16.2.5、Listing 16.2.5.1（[redacted] から開始する被験者 ID が日本人を指す）〕。

4255 試験の延長パートでは、インヒビターを保有しない血友病 A 患者 2 例がコンシズマブの投与量を増量し（それぞれ 0.20 mg/kg 及び 0.25 mg/kg まで）、2 例がコンシズマブの投与量を 0.15 mg/kg で維持した〔4255 試験 延長パート（Module 5.3.5.2）Appendix 16.2.5.1（[redacted] から開始する被験者 ID が日本人を指す）〕。

全体的に、日本人集団と全集団の人口統計学的特性及び身体測定値は同様であった〔表 2.7.4.1-11（4310 試験の全集団）、表 2.7.4.1-12（4255 試験の全集団）、ならびに 4255 試験 主要パート（Module 5.3.5.2）Appendix 16.2.4、4310 試験 主要パート（Module 5.3.5.2）Appendix 16.2.4（日本人集団）〕。

4310 試験及び 4255 試験において、有害事象の種類は、インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者ならびにインヒビターを保有しない血友病 A 患者、それぞれについて日本人集団は全集団と比較して同様であった〔4310 試験 延長パート（Module 5.3.5.1）EOT Table 14.3.1.19 及び Appendix 16.2.7、Listing 16.2.7.1、4255 試験 延長パート（Module 5.3.5.2）EOT Table 14.3.1.19 及び Appendix 16.2.7、Listing 16.2.7.1〕。コンシズマブの投与を受けた日本人被験者では、特定の事象が多く発現することはなく予測できない発現パターンはみられなかった。

有害事象により治験薬投与を中止した被験者はいなかった〔4310 試験 延長パート（Module 5.3.5.1）Appendix 16.2.7、Listing 16.2.7.1、4255 試験 延長パート（Module 5.3.5.2）Appendix 16.2.7、Listing 16.2.7.1〕。

2.7.4.5.3.3　日本人被験者における安全性の要約

全体として、全集団と比較して日本人被験者で異なる安全性プロファイルを示す兆候は認められなかった。3 つの試験（4311 試験、4310 試験及び 4255 試験）において、日本人被験者で報告された有害事象の発現パターンは全集団と同様であり、事象の明らかなクラスターは認められなかった。同様に、日本人集団においても、因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された有害事象は全集団（注射部位反応、プロトロンビンフラグメント 1・2 増加及び D ダイマー増加）と同様であった。

各試験において、日本人集団及び全集団のいずれにおいても、年齢及び血友病の分類による安全性への問題となる影響は認められなかった。

2.7.4.5.4　薬物相互作用

薬物相互作用を検討する臨床試験は実施されておらず、コンシズマブと他の医薬品との相互作用は報告されていない。

コンシズマブによる予防治療を受けている血友病患者の血液及び、rFVIIa、aPCC、rFVIII 又は rFIX を用いて検討した *in vitro* 及び *ex vivo* の薬物相互作用試験からは、臨床的に問題となる薬物相互作用のエビデンスは認められていない。

さらに、コンシズマブによる予防治療を行ったカニクイザルに 1 mg/kg までの rFVIIa を 3 回連続投与しても、有害所見は認められなかった。

臨床検査における干渉

In vitro 試験では、標準的なプロトロンビン及び活性化部分トロンボプラスチン時間測定、ならびに凝固法及び発色性合成基質法を用いた FVIII 又は FIX 活性測定において、コンシズマブが関連する干渉は観察されなかった。また、FVIII 又は FIX に対するインヒビターの測定（ベセスダ法）への問題となる影響も認められなかった（Module 2.7.1.1.6.6）。

2.7.4.5.5　妊娠及び授乳時の使用

受胎能

コンシズマブの臨床使用経験はなく、受胎能に対する潜在的な影響は不明である。妊娠の可能性がある女性は、コンシズマブによる治療中及び治療終了後 7 週間までは避妊することが推奨される。

カニクイザルに 9 mg/kg/日までの用量〔投与 0 から 24 時間までの濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-24h}）に基づき、ヒトの曝露量の 3400 倍に相当〕のコンシズマブを皮下投与したとき、雌雄動物の受胎能に直接的又は間接的な有害な影響を示すエビデンスは認められなかった（Module 2.6.6.6）。

妊娠

妊娠中の女性におけるコンシズマブの使用に関するデータは得られていない。コンシズマブの動物を用いた生殖発生毒性試験は実施していない。

授乳

コンシズマブのヒト乳汁中への移行性は不明である。コンシズマブが乳汁産生に及ぼす影響又は母乳中におけるコンシズマブの存在を評価する試験は実施されていない。ヒト IgG はヒト乳汁中に存在することが知られている。このことから、コンシズマブを使用する際には母乳育児を中止するか、又は子供に対する母乳育児の有益性と女性に対する治療のベネフィットを考慮して、コンシズマブによる治療を中止する／控えるか決定しなければならない。

2.7.4.5.6　過量投与

コンシズマブの過量投与に関する経験は限られている。

コンシズマブの臨床試験では過量投与に至った投薬過誤が報告された（2.7.4.2.2.4 項）。誤って投与された最高用量は、意図された用量の約 500%であった。

臨床試験で報告された偶発的なコンシズマブの過量投与による臨床的に問題となる結果は認められなかった。

2.7.4.5.7　薬物乱用

薬理試験、非臨床試験及び臨床試験の結果から、コンシズマブによる薬物乱用の可能性は示唆されていない。コンシズマブの作用機序から、薬物乱用との関連性は低いと考えられる。

2.7.4.5.8　離脱症状及び反跳現象

臨床試験の結果に基づくと、適切な代替治療が開始されれば、被験者がコンシズマブによる予防治療を安全に中止できないことを示す兆候は認められていない。

2.7.4.5.9　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する影響に関する検討は行われていないが、コンシズマブが自動車運転及び機械操作に影響を与える可能性は低いと考えられる。

2.7.4.5.10　テクニカルな苦情

4311 試験、4310 試験及び 4255 試験ではテクニカルな苦情が報告されており、その大部分はカートリッジ及び注入器に関連していた。大部分のテクニカルな苦情の転帰は、取り扱いの誤りが確認されたか、又は調査中に製品が正常であることが明らかになったかのいずれかであった。

4311 試験では、コンシズマブ ELISA（治験用医療機器）に関連したテクニカルな苦情は報告されなかった。テクニカルな苦情の一覧は、各試験の治験総括報告書の Section 14.4 に示した（表 2.7.4.2-1）。

本概要に含まれるすべての試験全体で（表 2.7.4.1-1）、テクニカルな苦情に関連した有害事象は 2 件（4311 試験及び 4310 試験で各 1 件）であった。また、4311 試験の 3 件の有害事象については、technical complaint form が提出されておらず、4310 試験の 1 件の有害事象が誤ってテクニカルな苦情に関連するものとして報告された〔4311 試験（Module 5.3.5.1）Section 12.2.2.4 及び Appendix 16.2.7、Listing 16.2.7.5、4310 試験 延長パート（Module 5.3.5.1）Section 12.1.2.4 及び Appendix 16.2.7、Listing 16.2.7.3〕。

4311 試験では、非重篤な事象「注射部位紅斑」は PDS290 ペン型注入器に関するテクニカルな苦情に関連しており、重症度は軽度で、コンシズマブの予防治療との因果関係は「可能性あり」と判定され、35 日後に「回復」したと報告された。当該有害事象により治験薬に対する処置は行わなかった。

4310 試験では、非重篤な事象「過量投与」がテクニカルな苦情に関連していた。当該事象は投薬過誤と見なされたため、2.7.4.2.2.4 項に示した。投薬過誤により臨床的に問題となる結果は生じなかった。

コンシズマブ ELISA（治験用医療機器）に関連する有害事象は認められなかった〔4311 試験（Module 5.3.5.1）Appendix 16.2.7、Listing 16.2.7.6〕。

2.7.4.5.11　特別な患者集団及び状況下における安全性の要約

サブグループ（年齢、民族、肝機能障害又は腎機能障害を有する被験者、血栓塞栓リスク因子を有する被験者及び米国人被験者）別の有害事象プロファイルについて、安全性に関する特定の懸念は認められなかった。有害事象プロファイルについて安全性併合データと同様の傾向がサブグループ別でもみられた。

4311 試験、4310 試験及び 4255 試験において、日本人集団のコンシズマブの安全性プロファイルが全集団と比較して異なることを示す兆候は認められなかった。

薬物相互作用を検討する臨床試験は実施されておらず、コンシズマブと他の医薬品との相互作用は報告されていない。*In vitro* 及び *ex vivo* の薬物相互作用試験において、臨床的に問題となるコンシズマブと rFVIIa、aPCC、rFVIII 又は rFIX との薬物相互作用のエビデンスは得られていない。

コンシズマブの臨床使用経験はなく、受胎能、妊娠及び授乳に対する潜在的な影響は不明である。

コンシズマブの過量投与に関する経験は限られている。偶発的な過量投与（意図された用量の最大 500%）又は低用量の投与に至った投薬過誤はコンシズマブによる予防治療を行った臨床試験で報告されたが、臨床的に問題となる影響はみられなかった。

特別な状況下（薬物乱用、離脱症状及び反跳現象）におけるコンシズマブの臨床使用経験はない。いずれの情報源からもコンシズマブの誤使用の可能性は特定されず、コンシズマブの作用機序に基づくとコンシズマブが違法な目的により誤使用されることは考えにくい。適切な代替治療が開始されれば、被験者がコンシズマブによる予防治療を安全に中止できないことを示す兆候は認められていない。

2.7.4.6 市販後データ

コンシズマブはまだ上市されていないため、製造販売後のデータはない。

参考文献

1 ICH Harmonised Tripartite Guideline. Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals M3(R2), Current step 4 version. 11 Jun 2009.

2 ICH Harmonised Tripartite Guideline. Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals S6(R1), Current step 4 version. Parent guideline dated 16 July 1997. Addendum dated 12 June 2011 incorporated at the end of June 2011. 16 Jul 1997.

3 ICH Harmonised Tripartite Guideline. Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals S7A, Step 4 version. 08 Nov 2000.

4 Heyen JR, Rojko J, Evans M, Brown TP, Bobrowski WF, Vitsky A, et al. Characterization, Biomarkers, and Reversibility of a Monoclonal Antibody-induced Immune Complex Disease in Cynomolgus Monkeys (Macaca fascicularis). Toxicol Pathol. 2014;42(4):765-73.

5 Leach MW, Rottman JB, Hock MB, Finco D, Rojko JL, Beyer JC. Immunogenicity/hypersensitivity of biologics. Toxicol Pathol. 2014;42(1):293-300.

6 Rojko JL, Evans MG, Price SA, Han B, Waine G, DeWitte M, et al. Formation, Clearance, Deposition, Pathogenicity, and Identification of Biopharmaceutical-related Immune Complexes: Review and Case Studies 1. Toxicol Pathol. 2014;42(4):725-64.

7 Brennan FR, Baumann A, Blaich G, de HL, Fagg R, Kiessling A, et al. Nonclinical safety testing of biopharmaceuticals - Addressing current challenges of these novel and emerging therapies. Regul Toxicol Pharmacol. 2015;73(1):265-75.

8 Frazier KS, Engelhardt JA, Fant P, Guionaud S, Henry SP, Leach MW, et al. Scientific and Regulatory Policy Committee Points-to-consider Paper: Drug-induced Vascular Injury Associated with Nonsmall Molecule Therapeutics in Preclinical Development: Part I. Biotherapeutics 1. Toxicol Pathol. 2015.

9 ICH Harmonised Tripartite Guideline. Guideline for Good Clinical Practice E6(R2), Current step 4 version. 09 Nov 2016.

10 World Medical Association. WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Last amended by the 64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil. Oct 2013.

11 European Medicines Agency. Guidance on the management of clinical trials during the COVID-19 (coronavirus) pandemic, version 3 and any updates hereof. 28 April 2020.

12 Food and Drug Administration, CBER. Guidance for Industry, Investigators, and Institutional Review Boards. FDA Guidance on Conduct of Clinical Trials of Medical Products during COVID-19 Public Health Emergency and any updates hereof. 03 June 2020.

13 ICH Harmonised Tripartite Guideline. Revision of M4E Guideline on Enhancing the Format and Structure of Benefit-Risk Information in ICH, Current Step 4 version. 15 June 2016.

14 EMA. Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products (EMA/CHMP/BPWP/144533/2009 rev. 2). 26 July 2018.

15 Scientific and Standardization Committee of ISTH. The Design and Analysis of Pharmacokinetic Studies of Coagulation Factors. Subcommittee on Factor VIII and Factor IX of the Scientific and Standardization

Committee of the ISTH Manuscript. 2001.

16 Rao LV, Pendurthi UR. Tissue factor-factor VIIa signaling. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005;25(1):47-56.

17 Mackman N. Role of tissue factor in hemostasis, thrombosis, and vascular development. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2004;24(6):1015-22.

18 Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. Nat Rev Cardiol. 2015;12(8):464-74.

19 Franchini M. Thrombotic complications in patients with hereditary bleeding disorders. Thromb Haemost. 2004;92(2):298-304.

20 Willershausen I, Weyer V, Peter M, Weichert C, Kasaj A, Münzel T, et al. Association between chronic periodontal and apical inflammation and acute myocardial infarction. Odontology. 2014;102(2):297-302.

21 Coppola A, Franchini M, Makris M, Santagostino E, Di Minno G, Mannucci PM. Thrombotic adverse events to coagulation factor concentrates for treatment of patients with haemophilia and von Willebrand disease: a systematic review of prospective studies. Haemophilia. 2012;18(3):e173-87.

22 Buckner TW, Leavitt AD, Ragni M, Kempton CL, Eyster ME, Cuker A, et al. Prospective, multicenter study of postoperative deep-vein thrombosis in patients with haemophilia undergoing major orthopaedic surgery. Thromb Haemost. 2016;116(1):42-9.

23 Faghmous I, Nissen F, Kuebler P, Flores C, Patel AM, Pipe SW. Estimating the risk of thrombotic events in people with congenital hemophilia A using US claims data. J Comp Eff Res. 2021;10(18):1323-36.

24 Descotes J, Gouraud A. Clinical immunotoxicity of therapeutic proteins. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2008;4(12):1537-49.

25 Isabwe GAC, Garcia Neuer M, de Las Vecillas Sanchez L, Lynch DM, Marquis K, Castells M. Hypersensitivity reactions to therapeutic monoclonal antibodies: Phenotypes and endotypes. J Allergy Clin Immunol. 2018;142(1):159-70.e2.

26 Hoofnagle JH, Björnsson ES. Drug-Induced Liver Injury - Types and Phenotypes. Reply. N Engl J Med. 2019;381(14):1396.

27 Peyvandi F, Garagiola I, Young G. The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. Lancet. 2016;388(10040):187-97.

28 Makris M, Baglin T, Dusheiko G, Giangrande PL, Lee CA, Ludlam CA, et al. Guidelines on the diagnosis, management and prevention of hepatitis in haemophilia. Haemophilia. 2001;7(4):339-45.

29 World Federation of Haemophilia. Report on annual global survey 2019. October 2020.

30 Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Drug-induced liver injury: premarketing clinical evaluation. July 2009.

31 Wang W, Wang EQ, Balthasar JP. Monoclonal antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. Clin Pharmacol Ther. 2008;84(5):548-58.

32 Hansen ES, Rinde FB, Edvardsen MS, Hindberg K, Latysheva N, Aukrust P, et al. Elevated plasma D-dimer levels are associated with risk of future incident venous thromboembolism. Thromb Res. 2021;208:121-6.

33 Righini M, Kamphuisen PW, Le Gal G. Age-adjusted D-dimer cutoff levels and pulmonary embolism--reply. JAMA. 2014;312(5):557-8.

[34] European Medicines Agency. Guideline on Immunogenicity assessment of therapeutic proteins (CHMP/BMWP/14327/2006 Rev 1). 18 May 2017.

[35] Food and Drug Administration, CDER and CBER. Guidance for Industry. Immunogenicity Testing of Therapeutic Protein Products - Developing and Validating Assays for Anti-Drug Antibody Detection. Jan 2019.

コンシズマブ（遺伝子組換え）

2.7.4.7. 付録
1. 曝露状況及びベースライン特性

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

Table of contents

Page

7.1.1 Demographics and baseline characteristics - by haemophilia type - summary - HAwI, HBwI and HAwI+HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311 3
7.1.2 Demographics and baseline characteristics - by haemophilia type - descriptive statistics - HAwI, HBwI and HAwI+HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311 5
7.1.3 Concomitant medication ongoing at randomisation or first exposure to trial drug - by ATC code and generic drug name - by haemophilia type - summary - HAwI, HBwI and HAwI+HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311 6
7.1.4 Medical history at screening - by system organ class and preferred term - by haemophilia type - summary - HAwI, HBwI and HAwI+HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311 18
7.1.5 Concomitant illness at screening - by system organ class and preferred term - by haemophilia type - summary - HAwI, HBwI and HAwI+HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311 23
7.1.6 Thromboembolic risk factors at screening - based on MedDRA search in medical history - by system organ class and preferred term - by haemophilia type - summary - HAwI, HBwI and HAwI+HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311 30
7.1.7 Concizumab exposure - by trial and haemophilia type - descriptive statistics - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311 32
7.1.8 Concizumab exposure - duration intervals - by trial and haemophilia type - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311 33
7.1.9 Concizumab exposure - by subgroups and haemophilia type - descriptive statistics - HA+HAwI+HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311 34
7.1.10 Concizumab exposure - subjects >= 65 years - listing - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311 35

7.1 Exposure to the drug and baseline characteristics

7.1.1 Demographics and baseline characteristics - by haemophilia type - summary - HAwI, HBwI and HAwI+HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	HA N (%)	HAwI N (%)	HBwI N (%)	HAwI + HBwI N (%)	Total N (%)
Number of subjects	60	83	55	138	198
Age group (years)					
Adolescents (12-17 years)	0	22 (26.5)	20 (36.4)	42 (30.4)	42 (21.2)
Adults (>= 18 years)	60 (100.0)	61 (73.5)	35 (63.6)	96 (69.6)	156 (78.8)
Elderly/very elderly (65-84 years)	2 (3.3)	1 (1.2)	1 (1.8)	2 (1.4)	4 (2.0)
Ethnicity					
Hispanic or Latino	5 (8.3)	1 (1.2)	5 (9.1)	6 (4.3)	11 (5.6)
Not Hispanic or Latino	52 (86.7)	81 (97.6)	46 (83.6)	127 (92.0)	179 (90.4)
Not Reported	3 (5.0)	1 (1.2)	4 (7.3)	5 (3.6)	8 (4.0)
Race					
American Indian or Alaska Native	0	1 (1.2)	2 (3.6)	3 (2.2)	3 (1.5)
Asian	11 (18.3)	22 (26.5)	17 (30.9)	39 (28.3)	50 (25.3)
Black or African American	1 (1.7)	7 (8.4)	2 (3.6)	9 (6.5)	10 (5.1)
White	43 (71.7)	52 (62.7)	29 (52.7)	81 (58.7)	124 (62.6)
Not Reported	3 (5.0)	1 (1.2)	5 (9.1)	6 (4.3)	9 (4.5)
Other	2 (3.3)	0	0	0	2 (1.0)
Country					
Algeria	0	9 (10.8)	0	9 (6.5)	9 (4.5)
Australia	0	4 (4.8)	0	4 (2.9)	4 (2.0)
Austria	2 (3.3)	2 (2.4)	0	2 (1.4)	4 (2.0)
Bulgaria	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
Czech Republic	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
Croatia	1 (1.7)	3 (3.6)	1 (1.8)	4 (2.9)	5 (2.5)
Denmark	0	1 (1.2)	1 (1.8)	2 (1.4)	2 (1.0)
France	4 (6.7)	1 (1.2)	4 (7.3)	5 (3.6)	9 (4.5)
Germany	10 (16.7)	0	0	0	10 (5.1)
India	0	10 (12.0)	6 (10.9)	16 (11.6)	16 (8.1)
Israel	1 (1.7)	1 (1.2)	0	1 (0.7)	2 (1.0)
Italy	1 (1.7)	7 (8.4)	3 (5.5)	10 (7.2)	11 (5.6)
Japan	4 (6.7)	1 (1.2)	7 (12.7)	8 (5.8)	12 (6.1)
Korea, Republic of	0	2 (2.4)	0	2 (1.4)	2 (1.0)
Malaysia	0	4 (4.8)	2 (3.6)	6 (4.3)	6 (3.0)
Mexico	0	1 (1.2)	2 (3.6)	3 (2.2)	3 (1.5)
Poland	4 (6.7)	7 (8.4)	2 (3.6)	9 (6.5)	13 (6.6)
Portugal	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
Russian Federation	0	3 (3.6)	1 (1.8)	4 (2.9)	4 (2.0)

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects.
Note: information on age, ethnicity and race are according to local regulations. All arms are included from the trials with multiple arms.

Demographics and baseline characteristics - by haemophilia type - summary - HAwI, HBwI and HAwI+HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	HA N (%)	HAwI N (%)	HBwI N (%)	HAwI + HBwI N (%)	Total N (%)
Serbia	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
South Africa	0	5 (6.0)	2 (3.6)	7 (5.1)	7 (3.5)
Spain	5 (8.3)	2 (2.4)	7 (12.7)	9 (6.5)	14 (7.1)
Sweden	2 (3.3)	0	3 (5.5)	3 (2.2)	5 (2.5)
Thailand	4 (6.7)	5 (6.0)	0	5 (3.6)	9 (4.5)
Turkey	7 (11.7)	2 (2.4)	2 (3.6)	4 (2.9)	11 (5.6)
Ukraine	3 (5.0)	9 (10.8)	1 (1.8)	10 (7.2)	13 (6.6)
United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland	6 (10.0)	1 (1.2)	2 (3.6)	3 (2.2)	9 (4.5)
United States of America	6 (10.0)	1 (1.2)	7 (12.7)	8 (5.8)	14 (7.1)

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects.
Note: information on age, ethnicity and race are according to local regulations. All arms are included from the trials with multiple arms.

7.1.2 Demographics and baseline characteristics - by haemophilia type - descriptive statistics - HAwI, HBwI and HAwI+HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	HA	HAwI	HBwI	HAwI + HBwI	Total
Number of subjects	60	83	55	138	198
Age at screening (years)					
N	60	83	55	138	198
Median	33.0	28.0	24.0	26.5	29.0
P25 ; P75	27.0 ; 44.0	17.0 ; 44.0	15.0 ; 37.0	16.0 ; 39.0	19.0 ; 41.0
Mean (SD)	35.8 (11.6)	31.2 (15.0)	26.4 (13.2)	29.3 (14.5)	31.3 (14.0)
Min ; Max	19.0 ; 65.0	12.0 ; 67.0	12.0 ; 79.0	12.0 ; 79.0	12.0 ; 79.0
Height (m)					
N	60	83	55	138	198
Median	1.8	1.7	1.7	1.7	1.7
P25 ; P75	1.7 ; 1.8	1.7 ; 1.8	1.6 ; 1.7	1.6 ; 1.8	1.6 ; 1.8
Mean (SD)	1.8 (0.1)	1.7 (0.1)	1.7 (0.1)	1.7 (0.1)	1.7 (0.1)
Min ; Max	1.6 ; 2.0	1.5 ; 1.9	1.3 ; 1.9	1.3 ; 1.9	1.3 ; 2.0
Body Weight (kg)					
N	60	83	55	138	198
Median	75.5	69.0	58.7	66.6	69.0
P25 ; P75	63.2 ; 85.2	56.0 ; 82.0	52.0 ; 74.9	53.4 ; 80.0	55.4 ; 83.0
Mean (SD)	75.7 (17.5)	69.6 (17.5)	66.5 (22.3)	68.4 (19.5)	70.6 (19.2)
Min ; Max	47.1 ; 130.0	38.3 ; 116.0	31.2 ; 127.1	31.2 ; 127.1	31.2 ; 130.0
BMI (kg/m^2)					
N	60	83	55	138	198
Median	23.9	23.6	21.7	23.2	23.6
P25 ; P75	21.2 ; 27.2	19.9 ; 26.9	19.7 ; 26.4	19.7 ; 26.8	19.9 ; 26.9
Mean (SD)	24.5 (4.4)	23.7 (4.9)	23.8 (6.5)	23.7 (5.6)	24.0 (5.3)
Min ; Max	16.6 ; 37.2	14.6 ; 35.0	15.1 ; 42.4	14.6 ; 42.4	14.6 ; 42.4

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, P25/P75 is the 25th/75th percentile, SD: standard deviation, Min: minimum, Max: maximum, BMI: body mass index.
All arms are included from the trials with multiple arms.

7.1.3 Concomitant medication ongoing at randomisation or first exposure to trial drug - by ATC code and generic drug name - by haemophilia type - summary - HAwI, HBwI and HAwI+HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	HA N (%)	HAwI N (%)	HBwI N (%)	HAwI + HBwI N (%)	Total N (%)
N in SAS	60	83	55	138	198
Total events	29 (48.3)	30 (36.1)	39 (70.9)	69 (50.0)	98 (49.5)
0	0	7 (8.4)	15 (27.3)	22 (15.9)	22 (11.1)
LIDOCAINE	0	0	3 (5.5)	3 (2.2)	3 (1.5)
ACETYLCARNITINE	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
ALIMEMAZINE TARTRATE	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
ALL OTHER NON-THERAPEUTIC PRODUCTS	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
ASCORBIC ACID	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
ASCORBIC ACID;FERROUS SULFATE	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
BECLOMETASONE DIPROPIONATE	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
BETAMETHASONE VALERATE	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
BETAMETHASONE VALERATE;GENTAMICIN SULFATE	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
CARMELLOSE SODIUM;SILVER	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
CHONDROITIN SULFATE	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
CLOBETASOL PROPIONATE	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
DIMETICONE	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
DOXEPIN HYDROCHLORIDE	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
ETHYLMORPHINE	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
HEPARINOID	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
HYDROCORTISONE BUTYRATE	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
HYDROCORTISONE SODIUM SUCCINATE	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
LIDOCAINE;PRILOCAINE	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
MINERALS NOS;VITAMINS NOS	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
MOMETASONE FUROATE	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
MULTIVITAMINS, PLAIN	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
NIMESULIDE	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
PARAFFIN, LIQUID;WHITE SOFT PARAFFIN	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
POTASSIUM	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
PREDNISONE	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
SENNA ALEXANDRINA	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
SODIUM CHLORIDE	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
A02BC	6 (10.0)	4 (4.8)	12 (21.8)	16 (11.6)	22 (11.1)
OMEPRAZOLE	2 (3.3)	1 (1.2)	4 (7.3)	5 (3.6)	7 (3.5)
PANTOPRAZOLE SODIUM SESQUIHYDRATE	3 (5.0)	2 (2.4)	2 (3.6)	4 (2.9)	7 (3.5)
LANSOPRAZOLE	0	0	3 (5.5)	3 (2.2)	3 (1.5)

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, SAS: safety analysis set, %: percentage of subjects.
All arms are included from the trials with multiple arms.

Concomitant medication ongoing at randomisation or first exposure to trial drug - by ATC code and generic drug name - by haemophilia type - summary - HAwI, HBwI and HAwI+HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	HA N (%)	HAwI N (%)	HBwI N (%)	HAwI + HBwI N (%)	Total N (%)
PANTOPRAZOLE	0	1 (1.2)	2 (3.6)	3 (2.2)	3 (1.5)
ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM	1 (1.7)	0	1 (1.8)	1 (0.7)	2 (1.0)
RABEPRAZOLE SODIUM	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
ESOMEPRAZOLE	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
M01AH	3 (5.0)	7 (8.4)	8 (14.5)	15 (10.9)	18 (9.1)
CELECOXIB	2 (3.3)	5 (6.0)	5 (9.1)	10 (7.2)	12 (6.1)
ETORICOXIB	1 (1.7)	2 (2.4)	3 (5.5)	5 (3.6)	6 (3.0)
N02BE	4 (6.7)	6 (7.2)	6 (10.9)	12 (8.7)	16 (8.1)
PARACETAMOL	4 (6.7)	6 (7.2)	6 (10.9)	12 (8.7)	16 (8.1)
B02BD	6 (10.0)	2 (2.4)	3 (5.5)	5 (3.6)	11 (5.6)
EPTACOG ALFA (ACTIVATED)	0	2 (2.4)	3 (5.5)	5 (3.6)	5 (2.5)
OCTOCOG ALFA	2 (3.3)	0	0	0	2 (1.0)
EFMOROCTOCOG ALFA	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
FACTOR VIII (ANTIHAEMOPHILIC FACTOR)	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
MOROCTOCOG ALFA	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
TUROCTOCOG ALFA	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
N02AJ	0	1 (1.2)	9 (16.4)	10 (7.2)	10 (5.1)
PARACETAMOL;TRAMADOL HYDROCHLORIDE	0	0	6 (10.9)	6 (4.3)	6 (3.0)
CODEINE PHOSPHATE;PARACETAMOL	0	1 (1.2)	3 (5.5)	4 (2.9)	4 (2.0)
HYDROCODONE;PARACETAMOL	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
C09AA	2 (3.3)	5 (6.0)	2 (3.6)	7 (5.1)	9 (4.5)
RAMIPRIL	0	3 (3.6)	0	3 (2.2)	3 (1.5)
ENALAPRIL	1 (1.7)	0	1 (1.8)	1 (0.7)	2 (1.0)
CILAZAPRIL	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
ENALAPRIL MALEATE	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
LISINOPRIL	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
PERINDOPRIL	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
C09CA	3 (5.0)	2 (2.4)	4 (7.3)	6 (4.3)	9 (4.5)
IRBESARTAN	1 (1.7)	0	1 (1.8)	1 (0.7)	2 (1.0)
OLMESARTAN MEDOXOMIL	1 (1.7)	0	1 (1.8)	1 (0.7)	2 (1.0)
CANDESARTAN	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
TELMISARTAN	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
CANDESARTAN CILEXETIL	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, SAS: safety analysis set, %: percentage of subjects.
All arms are included from the trials with multiple arms.

Concomitant medication ongoing at randomisation or first exposure to trial drug - by ATC code and generic drug name - by haemophilia type - summary - HAwI, HBwI and HAwI+HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	HA N (%)	HAwI N (%)	HBwI N (%)	HAwI + HBwI N (%)	Total N (%)
LOSARTAN	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
VALSARTAN	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
M01AE	4 (6.7)	1 (1.2)	3 (5.5)	4 (2.9)	8 (4.0)
IBUPROFEN	2 (3.3)	1 (1.2)	0	1 (0.7)	3 (1.5)
KETOPROFEN	1 (1.7)	0	1 (1.8)	1 (0.7)	2 (1.0)
LOXOPROFEN SODIUM	0	0	2 (3.6)	2 (1.4)	2 (1.0)
LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE	1 (1.7)	0	1 (1.8)	1 (0.7)	2 (1.0)
J05AR	6 (10.0)	1 (1.2)	1 (1.8)	2 (1.4)	8 (4.0)
ABACAVIR SULFATE;DOLUTEGRAVIR SODIUM;LAMIVUDINE	2 (3.3)	0	0	0	2 (1.0)
ABACAVIR SULFATE W/DOLUTEGRAVIR SODIUM/LAMIVU	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
COBICISTAT;DARUNAVIR ETHANOLATE	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
COBICISTAT;DARUNAVIR ETHANOLATE;EMTRICITABINE;TENOFOVIR ALAFENAMIDE FUMARATE	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
COBICISTAT;ELVITEGRAVIR;EMTRICITABINE;TENOFOVIR ALAFENAMIDE FUMARATE	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
COBICISTAT;ELVITEGRAVIR;EMTRICITABINE;TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
EMTRICITABINE;TENOFOVIR ALAFENAMIDE FUMARATE	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
N02AA	0	1 (1.2)	6 (10.9)	7 (5.1)	7 (3.5)
OXYCODONE	0	1 (1.2)	1 (1.8)	2 (1.4)	2 (1.0)
OXYCODONE HYDROCHLORIDE	0	0	2 (3.6)	2 (1.4)	2 (1.0)
HYDROCODONE	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
HYDROMORPHONE	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
MORPHINE SULFATE	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
MORPHINE SULFATE PENTAHYDRATE	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
NALOXONE HYDROCHLORIDE;OXYCODONE HYDROCHLORIDE	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
N05BA	1 (1.7)	2 (2.4)	3 (5.5)	5 (3.6)	6 (3.0)
BROMAZEPAM	0	0	3 (5.5)	3 (2.2)	3 (1.5)
ALPRAZOLAM	0	2 (2.4)	0	2 (1.4)	2 (1.0)
ETIZOLAM	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
OXAZEPAM	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
B02AA02	0	0	6 (10.9)	6 (4.3)	6 (3.0)
TRANEXAMIC ACID	0	0	6 (10.9)	6 (4.3)	6 (3.0)

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, SAS: safety analysis set, %: percentage of subjects.
All arms are included from the trials with multiple arms.

Concomitant medication ongoing at randomisation or first exposure to trial drug - by ATC code and generic drug name - by haemophilia type - summary - HAwI, HBwI and HAwI+HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	HA		HAwI		HBwI		HAwI + HBwI		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
R06AX	1	(1.7)	2	(2.4)	2	(3.6)	4	(2.9)	5	(2.5)
LORATADINE	1	(1.7)	0		1	(1.8)	1	(0.7)	2	(1.0)
FEXOFENADINE HYDROCHLORIDE	0		1	(1.2)	0		1	(0.7)	1	(0.5)
OLOPATADINE HYDROCHLORIDE	0		0		1	(1.8)	1	(0.7)	1	(0.5)
FEXOFENADINE	0		1	(1.2)	0		1	(0.7)	1	(0.5)
N02AX	0		3	(3.6)	2	(3.6)	5	(3.6)	5	(2.5)
TRAMADOL	0		2	(2.4)	1	(1.8)	3	(2.2)	3	(1.5)
TRAMADOL HYDROCHLORIDE	0		2	(2.4)	1	(1.8)	3	(2.2)	3	(1.5)
R03AK	0		4	(4.8)	1	(1.8)	5	(3.6)	5	(2.5)
FLUTICASONE PROPIONATE;SALMETEROL XINAFOATE	0		2	(2.4)	0		2	(1.4)	2	(1.0)
BECLOMETASONE DIPROPIONATE;FORMOTEROL FUMARATE	0		1	(1.2)	0		1	(0.7)	1	(0.5)
BUDESONIDE;FORMOTEROL FUMARATE	0		1	(1.2)	0		1	(0.7)	1	(0.5)
FLUTICASONE PROPIONATE;FORMOTEROL FUMARATE	0		0		1	(1.8)	1	(0.7)	1	(0.5)
A11CC	1	(1.7)	2	(2.4)	2	(3.6)	4	(2.9)	5	(2.5)
COLECALCIFEROL	1	(1.7)	1	(1.2)	2	(3.6)	3	(2.2)	4	(2.0)
VITAMIN D NOS	0		1	(1.2)	0		1	(0.7)	1	(0.5)
N06AX	0		2	(2.4)	2	(3.6)	4	(2.9)	4	(2.0)
MIRTAZAPINE	0		1	(1.2)	1	(1.8)	2	(1.4)	2	(1.0)
DULOXETINE	0		1	(1.2)	0		1	(0.7)	1	(0.5)
TRAZODONE HYDROCHLORIDE	0		0		1	(1.8)	1	(0.7)	1	(0.5)
VENLAFAXINE	0		0		1	(1.8)	1	(0.7)	1	(0.5)
VORTIOXETINE HYDROBROMIDE	0		1	(1.2)	0		1	(0.7)	1	(0.5)
M01AB	0		2	(2.4)	2	(3.6)	4	(2.9)	4	(2.0)
INDOMETACIN	0		1	(1.2)	1	(1.8)	2	(1.4)	2	(1.0)
DICLOFENAC SODIUM	0		0		1	(1.8)	1	(0.7)	1	(0.5)
DICLOFENAC SODIUM;MISOPROSTOL	0		1	(1.2)	0		1	(0.7)	1	(0.5)
N02AB	0		1	(1.2)	3	(5.5)	4	(2.9)	4	(2.0)
KETOBEMIDONE HYDROCHLORIDE	0		0		2	(3.6)	2	(1.4)	2	(1.0)
FENTANYL	0		1	(1.2)	1	(1.8)	2	(1.4)	2	(1.0)
PETHIDINE	0		1	(1.2)	0		1	(0.7)	1	(0.5)
C07AB	2	(3.3)	2	(2.4)	0		2	(1.4)	4	(2.0)
BISOPROLOL FUMARATE	0		2	(2.4)	0		2	(1.4)	2	(1.0)

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, SAS: safety analysis set, %: percentage of subjects.
All arms are included from the trials with multiple arms.

Concomitant medication ongoing at randomisation or first exposure to trial drug - by ATC code and generic drug name - by haemophilia type - summary - HAwI, HBwI and HAwI+HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	HA N (%)	HAwI N (%)	HBwI N (%)	HAwI + HBwI N (%)	Total N (%)
BISOPROLOL	2 (3.3)	0	0	0	2 (1.0)
C10AA	1 (1.7)	2 (2.4)	1 (1.8)	3 (2.2)	4 (2.0)
ROSUVASTATIN CALCIUM	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
ATORVASTATIN	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
ATORVASTATIN CALCIUM	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
PRAVASTATIN SODIUM	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
M02AA	0	2 (2.4)	2 (3.6)	4 (2.9)	4 (2.0)
IBUPROFEN	0	2 (2.4)	0	2 (1.4)	2 (1.0)
INDOMETACIN	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
LOXOPROFEN SODIUM	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
N06AB	1 (1.7)	2 (2.4)	1 (1.8)	3 (2.2)	4 (2.0)
ESCITALOPRAM	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
ESCITALOPRAM OXALATE	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
PAROXETINE HYDROCHLORIDE	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
SERTRALINE	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
N05CD	1 (1.7)	0	2 (3.6)	2 (1.4)	3 (1.5)
BROTIZOLAM	1 (1.7)	0	2 (3.6)	2 (1.4)	3 (1.5)
FLUNITRAZEPAM	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
NITRAZEPAM	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
RILMAZAFONE HYDROCHLORIDE	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
C07AG	0	2 (2.4)	1 (1.8)	3 (2.2)	3 (1.5)
CARVEDILOL	0	2 (2.4)	1 (1.8)	3 (2.2)	3 (1.5)
A02BX	0	1 (1.2)	2 (3.6)	3 (2.2)	3 (1.5)
REBAMIPIDE	0	1 (1.2)	1 (1.8)	2 (1.4)	2 (1.0)
LEVOGLUTAMIDE;SODIUM GUALENATE	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
C08CA	2 (3.3)	1 (1.2)	0	1 (0.7)	3 (1.5)
BARNIDIPINE HYDROCHLORIDE	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
AMLODIPINE	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
AMLODIPINE BESILATE	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
B02AA	0	1 (1.2)	2 (3.6)	3 (2.2)	3 (1.5)
AMINOCAPROIC ACID	0	0	2 (3.6)	2 (1.4)	2 (1.0)

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, SAS: safety analysis set, %: percentage of subjects.
All arms are included from the trials with multiple arms.

Concomitant medication ongoing at randomisation or first exposure to trial drug - by ATC code and generic drug name - by haemophilia type - summary - HAwI, HBwI and HAwI+HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	HA N (%)	HAwI N (%)	HBwI N (%)	HAwI + HBwI N (%)	Total N (%)
TRANEXAMIC ACID	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
B03AB	0	1 (1.2)	2 (3.6)	3 (2.2)	3 (1.5)
FERRIC HYDROXIDE POLYMALTOSE COMPLEX	0	1 (1.2)	1 (1.8)	2 (1.4)	2 (1.0)
FERRIMANNITOL OVALBUMIN	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
N03AX	1 (1.7)	2 (2.4)	0	2 (1.4)	3 (1.5)
LAMOTRIGINE	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
LEVETIRACETAM	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
TOPIRAMATE	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
A12AX	0	1 (1.2)	1 (1.8)	2 (1.4)	2 (1.0)
CALCIUM CARBONATE;COLECALCIFEROL	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
CALCIUM;COLECALCIFEROL	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
A04AA	0	0	2 (3.6)	2 (1.4)	2 (1.0)
ONDANSETRON	0	0	2 (3.6)	2 (1.4)	2 (1.0)
C03CA	0	1 (1.2)	1 (1.8)	2 (1.4)	2 (1.0)
FUROSEMIDE	0	1 (1.2)	1 (1.8)	2 (1.4)	2 (1.0)
M05BA	1 (1.7)	1 (1.2)	0	1 (0.7)	2 (1.0)
ALENDRONATE SODIUM	1 (1.7)	1 (1.2)	0	1 (0.7)	2 (1.0)
R03AC	0	1 (1.2)	1 (1.8)	2 (1.4)	2 (1.0)
SALBUTAMOL	0	1 (1.2)	1 (1.8)	2 (1.4)	2 (1.0)
A02B	1 (1.7)	0	1 (1.8)	1 (0.7)	2 (1.0)
DRUGS FOR PEPTIC ULCER AND GASTRO-OESOPHAGEAL REFLUX DISEASE (GORD)	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
TEPRENONE	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
A06AD	0	0	2 (3.6)	2 (1.4)	2 (1.0)
LACTULOSE	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
MACROGOL 3350	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
A07FA	0	1 (1.2)	1 (1.8)	2 (1.4)	2 (1.0)
BIFIDOBACTERIUM LACTIS	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
ENTEROCOCCUS FAECALIS	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, SAS: safety analysis set, %: percentage of subjects.
All arms are included from the trials with multiple arms.

Concomitant medication ongoing at randomisation or first exposure to trial drug - by ATC code and generic drug name - by haemophilia type - summary - HAwI, HBwI and HAwI+HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	HA N (%)	HAwI N (%)	HBwI N (%)	HAwI + HBwI N (%)	Total N (%)
B01AB	0	0	2 (3.6)	2 (1.4)	2 (1.0)
HEPARIN	0	0	2 (3.6)	2 (1.4)	2 (1.0)
B03AA	0	2 (2.4)	0	2 (1.4)	2 (1.0)
FERROUS FUMARATE	0	2 (2.4)	0	2 (1.4)	2 (1.0)
D02AC	0	2 (2.4)	0	2 (1.4)	2 (1.0)
EMULSIFYING WAX;PARAFFIN, LIQUID;WHITE SOFT PARAFFIN	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
PARAFFIN, LIQUID;WHITE SOFT PARAFFIN	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
H03BB	0	1 (1.2)	1 (1.8)	2 (1.4)	2 (1.0)
THIAMAZOLE	0	1 (1.2)	1 (1.8)	2 (1.4)	2 (1.0)
J01DD	1 (1.7)	1 (1.2)	0	1 (0.7)	2 (1.0)
CEFCAPENE PIVOXIL HYDROCHLORIDE	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
CEFOPERAZONE	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
M01AC	1 (1.7)	1 (1.2)	0	1 (0.7)	2 (1.0)
MELOXICAM	1 (1.7)	1 (1.2)	0	1 (0.7)	2 (1.0)
N02BB	1 (1.7)	0	1 (1.8)	1 (0.7)	2 (1.0)
METAMIZOLE MAGNESIUM	1 (1.7)	0	1 (1.8)	1 (0.7)	2 (1.0)
N03AF01	0	2 (2.4)	0	2 (1.4)	2 (1.0)
CARBAMAZEPINE	0	2 (2.4)	0	2 (1.4)	2 (1.0)
N03AG	0	1 (1.2)	1 (1.8)	2 (1.4)	2 (1.0)
VALPROATE SODIUM;VALPROIC ACID	0	1 (1.2)	1 (1.8)	2 (1.4)	2 (1.0)
N03AX12	0	0	2 (3.6)	2 (1.4)	2 (1.0)
GABAPENTIN	0	0	2 (3.6)	2 (1.4)	2 (1.0)
N05CF	0	0	2 (3.6)	2 (1.4)	2 (1.0)
ZOLPIDEM	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
ZOPICLONE	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
N06BA	1 (1.7)	0	1 (1.8)	1 (0.7)	2 (1.0)

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, SAS: safety analysis set, %: percentage of subjects.
All arms are included from the trials with multiple arms.

Concomitant medication ongoing at randomisation or first exposure to trial drug - by ATC code and generic drug name - by haemophilia type - summary - HAwI, HBwI and HAwI+HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	HA N (%)	HAwI N (%)	HBwI N (%)	HAwI + HBwI N (%)	Total N (%)
AMFETAMINE ASPARTATE;AMFETAMINE SULFATE;DEXAMFETAMINE SACCHARATE;DEXAMFETAMINE SULFATE	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
MODAFINIL	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
S01BC	1 (1.7)	0	1 (1.8)	1 (0.7)	2 (1.0)
DICLOFENAC	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
SALICYLIC ACID	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
V90	1 (1.7)	0	1 (1.8)	1 (0.7)	2 (1.0)
CANNABIS SATIVA	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
TRADITIONAL MEDICINE	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
A11JA	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
FURSULTIAMINE;RIBOFLAVIN	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
COMBINATIONS OF VITAMINS	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
CYANOCOBALAMIN;OCTOTIAMINE;PYRIDOXINE HYDROCHLORIDE;RIBOFLAVIN	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
A06AB	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
SODIUM PICOSULFATE	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
C01DA	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
GLYCERYL TRINITRATE	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
C03DA	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
EPLERENONE	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
C09DB	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
AMLODIPINE BESILATE;VALSARTAN	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
J05AX	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
MARAVIROC	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
RALTEGRAVIR POTASSIUM	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
N02CC	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
SUMATRIPTAN	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
R01AD	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
FLUTICASONE PROPIONATE	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, SAS: safety analysis set, %: percentage of subjects.
All arms are included from the trials with multiple arms.

Concomitant medication ongoing at randomisation or first exposure to trial drug - by ATC code and generic drug name - by haemophilia type - summary - HAwI, HBwI and HAwI+HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	HA N (%)	HAwI N (%)	HBwI N (%)	HAwI + HBwI N (%)	Total N (%)
A03AA	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
MEBEVERINE HYDROCHLORIDE	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
A05AA	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
URSODEOXYCHOLIC ACID	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
A07DA	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
A07EA	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
HYDROCORTISONE BUTYRATE	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
A10BH	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
OMARIGLIPTIN	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
A11B	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
MULTIVITAMINS, PLAIN	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
A11EA	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
VITAMIN B COMPLEX	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
A11HA	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
FLAVINE ADENINE DINUCLEOTIDE DISODIUM	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
A11JC	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
VITAMINS, OTHER COMBINATIONS	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
A12BA	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
POTASSIUM	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
A16A	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
CLOSTRIDIUM BUTYRICUM	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
B01AC	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
SALICYLIC ACID	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
B03AD	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
FERROUS ASCORBATE;FOLIC ACID	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, SAS: safety analysis set, %: percentage of subjects.
All arms are included from the trials with multiple arms.

Concomitant medication ongoing at randomisation or first exposure to trial drug - by ATC code and generic drug name - by haemophilia type - summary - HAwI, HBwI and HAwI+HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	HA N (%)	HAwI N (%)	HBwI N (%)	HAwI + HBwI N (%)	Total N (%)
B03BB	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
FOLIC ACID	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
C01CA24	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
EPINEPHRINE	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
C03AA	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
HYDROCHLOROTHIAZIDE	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
C03BA	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
INDAPAMIDE	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
C05CA	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
ASCORBIC ACID;HESPERIDIN METHYL CHALCONE;RUSCUS ACULEATUS	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
C09BB	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
AMLODIPINE BESILATE;PERINDOPRIL ARGININE	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
C09DA	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
HYDROCHLOROTHIAZIDE;IRBESARTAN	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
C10AB	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
BEZAFIBRATE	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
D01AC	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
KETOCONAZOLE	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
D02AX	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
BENZALKONIUM CHLORIDE;CHLORHEXIDINE HYDROCHLORIDE;ISOPROPYL MYRISTATE;PARAFFIN, LIQUID	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
D10AD	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
ADAPALENE	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
G02CB	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
CABERGOLINE	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
G04CA	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, SAS: safety analysis set, %: percentage of subjects.
All arms are included from the trials with multiple arms.

Concomitant medication ongoing at randomisation or first exposure to trial drug - by ATC code and generic drug name - by haemophilia type - summary - HAwI, HBwI and HAwI+HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	HA N (%)	HAwI N (%)	HBwI N (%)	HAwI + HBwI N (%)	Total N (%)
TAMSULOSIN HYDROCHLORIDE	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
G04CB	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
FINASTERIDE	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
H01AC	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
SOMATROPIN	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
H03AA	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
LEVOTHYROXINE	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
J01CA	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
AMOXICILLIN TRIHYDRATE	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
J05AB	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
RIBAVIRIN	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
J05AF	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
TENOFOVIR	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
J05AG	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
ETRAVIRINE	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
J05AJ	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
DOLUTEGRAVIR	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
L03AB	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
PEGINTERFERON ALFA-2A	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
M01AX	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
CHONDROITIN SULFATE SODIUM	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
M01BX	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
GLUCOSAMINE;HYALURONIC ACID	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
M03AX	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
BOTULINUM TOXIN TYPE A	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
M04AB	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, SAS: safety analysis set, %: percentage of subjects.
All arms are included from the trials with multiple arms.

Concomitant medication ongoing at randomisation or first exposure to trial drug - by ATC code and generic drug name - by haemophilia type - summary - HAwI, HBwI and HAwI+HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	HA N (%)	HAwI N (%)	HBwI N (%)	HAwI + HBwI N (%)	Total N (%)
BENZBROMARONE	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
N03AA	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
PHENOBARBITAL	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
N03AB	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
PHENYTOIN	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
N03AE	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
CLONAZEPAM	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
N05AD	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
HALOPERIDOL	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
N05AH	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
OLANZAPINE	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
N05AX	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
CARBAMAZEPINE	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
N05CH	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
RAMELTEON	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
N07BA	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
NICOTINE	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
R05DA	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
CODEINE	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
R06AA	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
DIPHENHYDRAMINE	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
S01XA	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
PIRENOXINE SODIUM	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
V06DX	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
FISH OIL	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, SAS: safety analysis set, %: percentage of subjects.
All arms are included from the trials with multiple arms.

7.1.4 Medical history at screening - by system organ class and preferred term - by haemophilia type - summary - HAwI, HBwI and HAwI+HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	HA N (%)	HAwI N (%)	HBwI N (%)	HAwI + HBwI N (%)	Total N (%)
N in SAS	60	83	55	138	198
Total events	36 (60.0)	32 (38.6)	22 (40.0)	54 (39.1)	90 (45.5)
Infections and infestations	17 (28.3)	19 (22.9)	7 (12.7)	26 (18.8)	43 (21.7)
Hepatitis C	15 (25.0)	15 (18.1)	4 (7.3)	19 (13.8)	34 (17.2)
Acute hepatitis B	0	2 (2.4)	0	2 (1.4)	2 (1.0)
Appendicitis	1 (1.7)	0	1 (1.8)	1 (0.7)	2 (1.0)
Chronic hepatitis C	0	2 (2.4)	0	2 (1.4)	2 (1.0)
Hepatitis B	1 (1.7)	0	1 (1.8)	1 (0.7)	2 (1.0)
Pneumonia	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
Acute hepatitis C	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
Appendiceal abscess	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
Arthritis bacterial	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
Cellulitis	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
Influenza	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
Staphylococcal sepsis	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
Surgical and medical procedures	15 (25.0)	8 (9.6)	6 (10.9)	14 (10.1)	29 (14.6)
Knee arthroplasty	5 (8.3)	2 (2.4)	0	2 (1.4)	7 (3.5)
Synoviorthesis	5 (8.3)	0	1 (1.8)	1 (0.7)	6 (3.0)
Splenectomy	1 (1.7)	2 (2.4)	0	2 (1.4)	3 (1.5)
Cholecystectomy	0	2 (2.4)	1 (1.8)	3 (2.2)	3 (1.5)
Circumcision	2 (3.3)	0	1 (1.8)	1 (0.7)	3 (1.5)
Tooth extraction	2 (3.3)	1 (1.2)	0	1 (0.7)	3 (1.5)
Immune tolerance induction	0	1 (1.2)	1 (1.8)	2 (1.4)	2 (1.0)
Central venous catheter removal	1 (1.7)	0	1 (1.8)	1 (0.7)	2 (1.0)
Central venous catheterisation	1 (1.7)	0	1 (1.8)	1 (0.7)	2 (1.0)
Arthrodesis	2 (3.3)	0	0	0	2 (1.0)
Synovectomy	0	1 (1.2)	1 (1.8)	2 (1.4)	2 (1.0)
Catheterisation venous	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
Leg amputation	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
Small intestinal resection	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
Ankle arthroplasty	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
Appendicectomy	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
Craniotomy	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
Gastric operation	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, SAS: safety analysis set, %: percentage of subjects.
MedDRA 24.1. All arms are included from the trials with multiple arms.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Total column.

Medical history at screening - by system organ class and preferred term - by haemophilia type - summary - HAwI, HBwI and HAwI+HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	HA N (%)	HAwI N (%)	HBwI N (%)	HAwI + HBwI N (%)	Total N (%)
Hip arthroplasty	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
Inguinal hernia repair	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
Internal fixation of fracture	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
Joint arthroplasty	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
Joint dislocation reduction	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
Knee operation	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
Papilloma excision	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
Urethrotomy	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
Injury, poisoning and procedural complications	7 (11.7)	7 (8.4)	5 (9.1)	12 (8.7)	19 (9.6)
Femur fracture	1 (1.7)	3 (3.6)	0	3 (2.2)	4 (2.0)
Subdural haematoma	0	2 (2.4)	1 (1.8)	3 (2.2)	3 (1.5)
Subdural haemorrhage	2 (3.3)	0	1 (1.8)	1 (0.7)	3 (1.5)
Traumatic intracranial haemorrhage	0	1 (1.2)	1 (1.8)	2 (1.4)	2 (1.0)
Femoral neck fracture	0	0	2 (3.6)	2 (1.4)	2 (1.0)
Limb injury	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
Chest injury	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
Extradural haematoma	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
Hip fracture	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
Humerus fracture	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
Injury	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
Joint dislocation	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
Joint injury	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
Traumatic haematoma	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	7 (11.7)	3 (3.6)	3 (5.5)	6 (4.3)	13 (6.6)
Haemarthrosis	3 (5.0)	1 (1.2)	1 (1.8)	2 (1.4)	5 (2.5)
Arthropathy	3 (5.0)	0	0	0	3 (1.5)
Muscle haemorrhage	2 (3.3)	0	0	0	2 (1.0)
Synovitis	1 (1.7)	1 (1.2)	0	1 (0.7)	2 (1.0)
Osteoarthritis	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
Arthralgia	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
Joint swelling	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
Osteorrhagia	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
Periostitis	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
Nervous system disorders	3 (5.0)	3 (3.6)	5 (9.1)	8 (5.8)	11 (5.6)
Cerebrovascular accident	0	2 (2.4)	0	2 (1.4)	2 (1.0)

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, SAS: safety analysis set, %: percentage of subjects.
MedDRA 24.1. All arms are included from the trials with multiple arms.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Total column.

Medical history at screening - by system organ class and preferred term - by haemophilia type - summary - HAwI, HBwI and HAwI+HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	HA N (%)	HAwI N (%)	HBwI N (%)	HAwI + HBwI N (%)	Total N (%)
Intracranial haematoma	2 (3.3)	0	0	0	2 (1.0)
Haemorrhage intracranial	0	0	2 (3.6)	2 (1.4)	2 (1.0)
Idiopathic generalised epilepsy	2 (3.3)	0	0	0	2 (1.0)
Subarachnoid haemorrhage	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
Cerebral haematoma	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
Cerebral haemorrhage	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
Epilepsy	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
Haemorrhagic stroke	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
Loss of consciousness	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
Migraine with aura	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
Renal and urinary disorders	1 (1.7)	4 (4.8)	5 (9.1)	9 (6.5)	10 (5.1)
Haematuria	1 (1.7)	2 (2.4)	1 (1.8)	3 (2.2)	4 (2.0)
Renal haemorrhage	0	2 (2.4)	1 (1.8)	3 (2.2)	3 (1.5)
Nephrolithiasis	0	1 (1.2)	1 (1.8)	2 (1.4)	2 (1.0)
Renal colic	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
Nephrotic syndrome	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
Urethral stenosis	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
Gastrointestinal disorders	4 (6.7)	4 (4.8)	2 (3.6)	6 (4.3)	10 (5.1)
Mallory-Weiss syndrome	1 (1.7)	0	1 (1.8)	1 (0.7)	2 (1.0)
Retroperitoneal haematoma	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
Dental caries	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
Gastrointestinal haemorrhage	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
Gastrointestinal necrosis	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
Haemorrhoidal haemorrhage	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
Haemorrhoids	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
Hiatus hernia	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
Small intestinal haemorrhage	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
Tongue haemorrhage	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
Upper gastrointestinal haemorrhage	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
Immune system disorders	0	0	5 (9.1)	5 (3.6)	5 (2.5)
Anaphylactic reaction	0	0	3 (5.5)	3 (2.2)	3 (1.5)
Anaphylactic shock	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
Drug hypersensitivity	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
Hypersensitivity	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, SAS: safety analysis set, %: percentage of subjects.
MedDRA 24.1. All arms are included from the trials with multiple arms.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Total column.

Medical history at screening - by system organ class and preferred term - by haemophilia type - summary - HAwI, HBwI and HAwI+HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	HA N (%)	HAwI N (%)	HBwI N (%)	HAwI + HBwI N (%)	Total N (%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2 (3.3)	2 (2.4)	1 (1.8)	3 (2.2)	5 (2.5)
Diffuse large B-cell lymphoma	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
Astrocytoma, low grade	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
Haemangioma	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
Neoplasm malignant	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
Pineal neoplasm	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
Hepatobiliary disorders	0	3 (3.6)	1 (1.8)	4 (2.9)	4 (2.0)
Cholelithiasis	0	2 (2.4)	1 (1.8)	3 (2.2)	3 (1.5)
Hepatitis	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
Investigations	0	3 (3.6)	0	3 (2.2)	3 (1.5)
Arthroscopy	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
Colonoscopy	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
Endoscopy upper gastrointestinal tract	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
Hepatitis C antibody positive	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
Blood and lymphatic system disorders	2 (3.3)	0	1 (1.8)	1 (0.7)	3 (1.5)
Blood loss anaemia	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
Iron deficiency anaemia	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
Spontaneous haematoma	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
Vascular disorders	1 (1.7)	0	1 (1.8)	1 (0.7)	2 (1.0)
Haematoma	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
Hypertension	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
Cardiac disorders	0	2 (2.4)	0	2 (1.4)	2 (1.0)
Angina pectoris	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
Palpitations	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
General disorders and administration site conditions	0	1 (1.2)	1 (1.8)	2 (1.4)	2 (1.0)
Non-cardiac chest pain	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
Tenderness	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
Congenital, familial and genetic disorders	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
Cerebrovascular arteriovenous malformation	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, SAS: safety analysis set, %: percentage of subjects.
MedDRA 24.1. All arms are included from the trials with multiple arms.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Total column.

Medical history at screening - by system organ class and preferred term - by haemophilia type - summary - HAwI, HBwI and HAwI+HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	HA		HAwI		HBwI		HAwI + HBwI		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Endocrine disorders	0		0		1	(1.8)	1	(0.7)	1	(0.5)
Growth hormone deficiency	0		0		1	(1.8)	1	(0.7)	1	(0.5)
Product issues	1	(1.7)	0		0		0		1	(0.5)
Device loosening	1	(1.7)	0		0		0		1	(0.5)
Reproductive system and breast disorders	1	(1.7)	0		0		0		1	(0.5)
Varicocele	1	(1.7)	0		0		0		1	(0.5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1	(1.7)	0		0		0		1	(0.5)
Asthma	1	(1.7)	0		0		0		1	(0.5)
Skin and subcutaneous tissue disorders	0		0		1	(1.8)	1	(0.7)	1	(0.5)
Urticaria	0		0		1	(1.8)	1	(0.7)	1	(0.5)

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, SAS: safety analysis set, %: percentage of subjects.
MedDRA 24.1. All arms are included from the trials with multiple arms.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Total column.

7.1.5 Concomitant illness at screening - by system organ class and preferred term - by haemophilia type - summary - HAwI, HBwI and HAwI+HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	HA N (%)	HAwI N (%)	HBwI N (%)	HAwI + HBwI N (%)	Total N (%)
N in SAS	60	83	55	138	198
Total events	50 (83.3)	49 (59.0)	39 (70.9)	88 (63.8)	138 (69.7)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	44 (73.3)	41 (49.4)	30 (54.5)	71 (51.4)	115 (58.1)
Haemophilic arthropathy	24 (40.0)	30 (36.1)	15 (27.3)	45 (32.6)	69 (34.8)
Arthropathy	11 (18.3)	4 (4.8)	9 (16.4)	13 (9.4)	24 (12.1)
Arthralgia	3 (5.0)	3 (3.6)	2 (3.6)	5 (3.6)	8 (4.0)
Synovitis	3 (5.0)	2 (2.4)	2 (3.6)	4 (2.9)	7 (3.5)
Osteoarthritis	2 (3.3)	4 (4.8)	0	4 (2.9)	6 (3.0)
Haemarthrosis	2 (3.3)	2 (2.4)	1 (1.8)	3 (2.2)	5 (2.5)
Osteoporosis	1 (1.7)	2 (2.4)	1 (1.8)	3 (2.2)	4 (2.0)
Joint range of motion decreased	2 (3.3)	1 (1.2)	0	1 (0.7)	3 (1.5)
Back pain	2 (3.3)	0	1 (1.8)	1 (0.7)	3 (1.5)
Osteopenia	3 (5.0)	0	0	0	3 (1.5)
Arthritis	0	1 (1.2)	1 (1.8)	2 (1.4)	2 (1.0)
Foot deformity	0	2 (2.4)	0	2 (1.4)	2 (1.0)
Muscle atrophy	0	0	2 (3.6)	2 (1.4)	2 (1.0)
Amyotrophy	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
Bone cyst	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
Bone pain	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
Bursitis	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
Elbow deformity	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
Intervertebral disc protrusion	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
Joint contracture	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
Joint hyperextension	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
Joint noise	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
Joint swelling	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
Knee deformity	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
Muscle disorder	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
Osteonecrosis	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
Scoliosis	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
Tendon disorder	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
Vascular disorders	9 (15.0)	12 (14.5)	10 (18.2)	22 (15.9)	31 (15.7)
Hypertension	9 (15.0)	12 (14.5)	9 (16.4)	21 (15.2)	30 (15.2)
Superficial vein prominence	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, SAS: safety analysis set, %: percentage of subjects.
MedDRA 24.1. All arms are included from the trials with multiple arms.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Total column.

Concomitant illness at screening - by system organ class and preferred term - by haemophilia type - summary - HAwI, HBwI and HAwI+HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	HA N (%)	HAwI N (%)	HBwI N (%)	HAwI + HBwI N (%)	Total N (%)
Infections and infestations	11 (18.3)	8 (9.6)	5 (9.1)	13 (9.4)	24 (12.1)
Hepatitis C	4 (6.7)	2 (2.4)	2 (3.6)	4 (2.9)	8 (4.0)
Chronic hepatitis C	1 (1.7)	4 (4.8)	0	4 (2.9)	5 (2.5)
Chronic hepatitis B	0	3 (3.6)	2 (3.6)	5 (3.6)	5 (2.5)
HIV infection	5 (8.3)	0	0	0	5 (2.5)
Hepatitis B	2 (3.3)	2 (2.4)	0	2 (1.4)	4 (2.0)
Acquired immunodeficiency syndrome	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
Chronic tonsillitis	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
Fungal skin infection	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
Pyelonephritis chronic	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
Gastrointestinal disorders	7 (11.7)	7 (8.4)	7 (12.7)	14 (10.1)	21 (10.6)
Dental caries	1 (1.7)	3 (3.6)	1 (1.8)	4 (2.9)	5 (2.5)
Gastrooesophageal reflux disease	2 (3.3)	0	1 (1.8)	1 (0.7)	3 (1.5)
Chronic gastritis	1 (1.7)	0	1 (1.8)	1 (0.7)	2 (1.0)
Constipation	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
Gastric ulcer	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
Barrett's oesophagus	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
Diarrhoea	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
Duodenal ulcer	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
Dyspepsia	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
Gastritis	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
Gastrointestinal disorder	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
Gastrointestinal haemorrhage	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
Intestinal cyst	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
Intestinal haematoma	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
Oesophagitis	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
Pancreatic cyst	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
Pancreatitis	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
Tongue haemorrhage	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
Varices oesophageal	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
Skin and subcutaneous tissue disorders	5 (8.3)	5 (6.0)	4 (7.3)	9 (6.5)	14 (7.1)
Eczema	0	2 (2.4)	1 (1.8)	3 (2.2)	3 (1.5)
Acne	0	0	3 (5.5)	3 (2.2)	3 (1.5)
Seborrhoeic dermatitis	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
Alopecia	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, SAS: safety analysis set, %: percentage of subjects.
MedDRA 24.1. All arms are included from the trials with multiple arms.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Total column.

Concomitant illness at screening - by system organ class and preferred term - by haemophilia type - summary - HAwI, HBwI and HAwI+HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	HA N (%)	HAwI N (%)	HBwI N (%)	HAwI + HBwI N (%)	Total N (%)
Dermatitis	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
Dry skin	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
Henoch-Schonlein purpura	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
Hyperhidrosis	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
Rash	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
Skin lesion	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
Vitiligo	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
Metabolism and nutrition disorders	6 (10.0)	3 (3.6)	5 (9.1)	8 (5.8)	14 (7.1)
Obesity	1 (1.7)	0	3 (5.5)	3 (2.2)	4 (2.0)
Hypercholesterolaemia	1 (1.7)	1 (1.2)	1 (1.8)	2 (1.4)	3 (1.5)
Dyslipidaemia	1 (1.7)	1 (1.2)	0	1 (0.7)	2 (1.0)
Hyperlipidaemia	1 (1.7)	0	1 (1.8)	1 (0.7)	2 (1.0)
Vitamin D deficiency	1 (1.7)	1 (1.2)	0	1 (0.7)	2 (1.0)
Diabetes mellitus	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
Gout	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
Hypertriglyceridaemia	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
Hyperuricaemia	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
Type 2 diabetes mellitus	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
Nervous system disorders	3 (5.0)	4 (4.8)	6 (10.9)	10 (7.2)	13 (6.6)
Headache	1 (1.7)	1 (1.2)	2 (3.6)	3 (2.2)	4 (2.0)
Migraine	0	1 (1.2)	1 (1.8)	2 (1.4)	2 (1.0)
Epilepsy	1 (1.7)	0	1 (1.8)	1 (0.7)	2 (1.0)
Carpal tunnel syndrome	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
Paraesthesia	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
Cubital tunnel syndrome	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
Hemiparesis	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
Mental impairment	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
Myoclonus	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
Neuropathy peripheral	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
Orthostatic intolerance	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
Partial seizures	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
Restless legs syndrome	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
Congenital, familial and genetic disorders	6 (10.0)	3 (3.6)	4 (7.3)	7 (5.1)	13 (6.6)
Factor VIII deficiency	3 (5.0)	0	0	0	3 (1.5)
Haemophilia	1 (1.7)	0	1 (1.8)	1 (0.7)	2 (1.0)

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, SAS: safety analysis set, %: percentage of subjects.
MedDRA 24.1. All arms are included from the trials with multiple arms.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Total column.

Concomitant illness at screening - by system organ class and preferred term - by haemophilia type - summary - HAwI, HBwI and HAwI+HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	HA N (%)	HAwI N (%)	HBwI N (%)	HAwI + HBwI N (%)	Total N (%)
Asplenia	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
Sclerotylosis	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
Cerebral palsy	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
Factor IX deficiency	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
Factor V Leiden mutation	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
Ichthyosis	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
Prader-Willi syndrome	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
Thalassaemia minor	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (1.7)	6 (7.2)	6 (10.9)	12 (8.7)	13 (6.6)
Asthma	0	4 (4.8)	1 (1.8)	5 (3.6)	5 (2.5)
Sleep apnoea syndrome	0	1 (1.2)	2 (3.6)	3 (2.2)	3 (1.5)
Rhinitis allergic	1 (1.7)	0	1 (1.8)	1 (0.7)	2 (1.0)
Adenoidal hypertrophy	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
Bronchitis chronic	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
Chronic obstructive pulmonary disease	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
Emphysema	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
Vasomotor rhinitis	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
Immune system disorders	5 (8.3)	2 (2.4)	5 (9.1)	7 (5.1)	12 (6.1)
Seasonal allergy	4 (6.7)	2 (2.4)	2 (3.6)	4 (2.9)	8 (4.0)
Multiple allergies	1 (1.7)	1 (1.2)	1 (1.8)	2 (1.4)	3 (1.5)
Anaphylactic reaction	0	0	2 (3.6)	2 (1.4)	2 (1.0)
Drug hypersensitivity	0	1 (1.2)	1 (1.8)	2 (1.4)	2 (1.0)
Allergy to animal	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
Allergy to plants	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
Food allergy	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
Hypersensitivity	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
Mycotic allergy	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
Hepatobiliary disorders	4 (6.7)	4 (4.8)	4 (7.3)	8 (5.8)	12 (6.1)
Hepatic steatosis	1 (1.7)	2 (2.4)	2 (3.6)	4 (2.9)	5 (2.5)
Cholelithiasis	1 (1.7)	1 (1.2)	1 (1.8)	2 (1.4)	3 (1.5)
Liver disorder	0	1 (1.2)	1 (1.8)	2 (1.4)	2 (1.0)
Fatty liver alcoholic	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
Gallbladder disorder	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
Gallbladder polyp	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
Hepatic fibrosis	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, SAS: safety analysis set, %: percentage of subjects.
MedDRA 24.1. All arms are included from the trials with multiple arms.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Total column.

Concomitant illness at screening - by system organ class and preferred term - by haemophilia type - summary - HAwI, HBwI and HAwI+HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	HA N (%)	HAwI N (%)	HBwI N (%)	HAwI + HBwI N (%)	Total N (%)
Hepatotoxicity	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
Psychiatric disorders	3 (5.0)	4 (4.8)	4 (7.3)	8 (5.8)	11 (5.6)
Depression	1 (1.7)	2 (2.4)	2 (3.6)	4 (2.9)	5 (2.5)
Insomnia	2 (3.3)	2 (2.4)	1 (1.8)	3 (2.2)	5 (2.5)
Adjustment disorder	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
Anxiety disorder	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
Mixed anxiety and depressive disorder	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
Obsessive-compulsive disorder	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
Sleep disorder	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
Renal and urinary disorders	2 (3.3)	3 (3.6)	5 (9.1)	8 (5.8)	10 (5.1)
Nephrolithiasis	1 (1.7)	1 (1.2)	1 (1.8)	2 (1.4)	3 (1.5)
Nephrotic syndrome	0	0	2 (3.6)	2 (1.4)	2 (1.0)
Calculus urinary	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
Renal cyst	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
Diabetic nephropathy	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
Haematuria	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
Renal colic	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
Urethral stenosis	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
Blood and lymphatic system disorders	1 (1.7)	4 (4.8)	5 (9.1)	9 (6.5)	10 (5.1)
Anaemia	0	1 (1.2)	3 (5.5)	4 (2.9)	4 (2.0)
Iron deficiency anaemia	0	2 (2.4)	1 (1.8)	3 (2.2)	3 (1.5)
Eosinophilia	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
Factor VIII inhibition	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
Hypochromic anaemia	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
Lymphadenitis	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
General disorders and administration site conditions	2 (3.3)	1 (1.2)	6 (10.9)	7 (5.1)	9 (4.5)
Pain	0	0	3 (5.5)	3 (2.2)	3 (1.5)
Developmental delay	0	0	2 (3.6)	2 (1.4)	2 (1.0)
Complication associated with device	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
Catheter site scar	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
Fibrosis	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
Mass	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
Surgical and medical procedures	2 (3.3)	4 (4.8)	2 (3.6)	6 (4.3)	8 (4.0)

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, SAS: safety analysis set, %: percentage of subjects.
MedDRA 24.1. All arms are included from the trials with multiple arms.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Total column.

Concomitant illness at screening - by system organ class and preferred term - by haemophilia type - summary - HAwI, HBwI and HAwI+HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	HA N (%)	HAwI N (%)	HBwI N (%)	HAwI + HBwI N (%)	Total N (%)
Arthrodesis	1 (1.7)	1 (1.2)	0	1 (0.7)	2 (1.0)
Knee arthroplasty	0	0	2 (3.6)	2 (1.4)	2 (1.0)
Arteriovenous fistula operation	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
Ankle operation	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
Bone graft	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
Foot operation	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
Hepatitis B immunisation	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
Knee operation	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
Laser therapy	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
Investigations	2 (3.3)	2 (2.4)	3 (5.5)	5 (3.6)	7 (3.5)
HIV test positive	1 (1.7)	1 (1.2)	0	1 (0.7)	2 (1.0)
Blood bilirubin increased	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
Eosinophil count increased	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
Fibrin D dimer increased	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
Hepatic enzyme increased	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
Hepatitis B antigen positive	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
Hepatitis C antibody positive	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
Hepatitis C virus test positive	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
Mean cell haemoglobin concentration decreased	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
Mean cell volume decreased	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
Eye disorders	2 (3.3)	3 (3.6)	2 (3.6)	5 (3.6)	7 (3.5)
Myopia	0	2 (2.4)	0	2 (1.4)	2 (1.0)
Cataract	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
Conjunctivitis allergic	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
Hypermetropia	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
Papilloedema	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
Presbyopia	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
Strabismus	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
Social circumstances	2 (3.3)	2 (2.4)	2 (3.6)	4 (2.9)	6 (3.0)
Joint prosthesis user	2 (3.3)	1 (1.2)	2 (3.6)	3 (2.2)	5 (2.5)
Wheelchair user	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
Endocrine disorders	1 (1.7)	1 (1.2)	4 (7.3)	5 (3.6)	6 (3.0)
Growth hormone deficiency	0	0	2 (3.6)	2 (1.4)	2 (1.0)
Hypothyroidism	1 (1.7)	0	1 (1.8)	1 (0.7)	2 (1.0)

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, SAS: safety analysis set, %: percentage of subjects.
MedDRA 24.1. All arms are included from the trials with multiple arms.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Total column.

Concomitant illness at screening - by system organ class and preferred term - by haemophilia type - summary - HAwI, HBwI and HAwI+HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	HA N (%)	HAwI N (%)	HBwI N (%)	HAwI + HBwI N (%)	Total N (%)
Hypogonadism	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
Inappropriate antidiuretic hormone secretion	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
Toxic nodular goitre	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
Cardiac disorders	1 (1.7)	3 (3.6)	1 (1.8)	4 (2.9)	5 (2.5)
Congestive cardiomyopathy	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
Atrial fibrillation	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
Palpitations	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
Supraventricular tachycardia	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
Tachycardia	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
Ear and labyrinth disorders	1 (1.7)	1 (1.2)	1 (1.8)	2 (1.4)	3 (1.5)
Tinnitus	0	1 (1.2)	1 (1.8)	2 (1.4)	2 (1.0)
Mixed deafness	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2 (3.3)	1 (1.2)	0	1 (0.7)	3 (1.5)
Glioneuronal tumour	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
Melanocytic naevus	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
Prolactin-producing pituitary tumour	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
Injury, poisoning and procedural complications	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
Contusion	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
Reproductive system and breast disorders	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
Benign prostatic hyperplasia	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, SAS: safety analysis set, %: percentage of subjects.
MedDRA 24.1. All arms are included from the trials with multiple arms.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Total column.

7.1.6 Thromboembolic risk factors at screening - based on MedDRA search in medical history - by system organ class and preferred term - by haemophilia type - summary - HAwI, HBwI and HAwI+HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	HA N (%)	HAwI N (%)	HBwI N (%)	HAwI + HBwI N (%)	Total N (%)
N in SAS	60	83	55	138	198
Thromboembolic risk factors					
Yes	16 (26.7)	17 (20.5)	14 (25.5)	31 (22.5)	47 (23.7)
No	44 (73.3)	66 (79.5)	41 (74.5)	107 (77.5)	151 (76.3)
BMI > 35 kg/m^2	2 (3.3)	1 (1.2)	6 (10.9)	7 (5.1)	9 (4.5)
Risk factors by SOC and PT					
Vascular disorders	9 (15.0)	12 (14.5)	10 (18.2)	22 (15.9)	31 (15.7)
Hypertension	9 (15.0)	12 (14.5)	10 (18.2)	22 (15.9)	31 (15.7)
Metabolism and nutrition disorders	4 (6.7)	2 (2.4)	3 (5.5)	5 (3.6)	9 (4.5)
Hypercholesterolaemia	1 (1.7)	1 (1.2)	1 (1.8)	2 (1.4)	3 (1.5)
Dyslipidaemia	1 (1.7)	1 (1.2)	0	1 (0.7)	2 (1.0)
Hyperlipidaemia	1 (1.7)	0	1 (1.8)	1 (0.7)	2 (1.0)
Diabetes mellitus	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
Hypertriglyceridaemia	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
Type 2 diabetes mellitus	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
Nervous system disorders	0	3 (3.6)	0	3 (2.2)	3 (1.5)
Cerebrovascular accident	0	2 (2.4)	0	2 (1.4)	2 (1.0)
Haemorrhagic stroke	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
Hemiparesis	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
Surgical and medical procedures	1 (1.7)	0	1 (1.8)	1 (0.7)	2 (1.0)
Central venous catheterisation	1 (1.7)	0	1 (1.8)	1 (0.7)	2 (1.0)
Catheterisation venous	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
Cardiac disorders	1 (1.7)	1 (1.2)	0	1 (0.7)	2 (1.0)
Angina pectoris	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
Atrial fibrillation	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
Congenital, familial and genetic disorders	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
Factor V Leiden mutation	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.5)
Gastrointestinal disorders	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)
Gastrointestinal necrosis	0	0	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, SAS: safety analysis set, BMI: body mass index, %: percentage of subjects.
MedDRA 24.1. All arms are included from the trials with multiple arms. BMI > 35 kg/m^2 is included as a risk factor along with the terms captured by MedDRA.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Total column.

Thromboembolic risk factors at screening - based on MedDRA search in medical history - by system organ class and preferred term - by haemophilia type - summary - HAwI, HBwI and HAwI+HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	HA	HAwI	HBwI	HAwI + HBwI	Total
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
Osteonecrosis	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.5)

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, SAS: safety analysis set, BMI: body mass index, %: percentage of subjects.
MedDRA 24.1. All arms are included from the trials with multiple arms. BMI > 35 kg/m^2 is included as a risk factor along with the terms captured by MedDRA.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Total column.

7.1.7 Concizumab exposure - by trial and haemophilia type - descriptive statistics - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	Trial 4159	Trial 4255	Trial 4310		Trial 4311		Total*
	HA	HA	HAwI	HBwI	HAwI	HBwI	HA+HAwI+HBwI
Patient years of exposure							
N	18	36	15	10	76	51	185
Total	3.8	68.2	26.8	18.0	64.5	47.3	228.6
Median	0.2	2.2	1.8	1.9	0.8	0.9	0.9
P25 ; P75	0.2 ; 0.2	1.8 ; 2.3	1.6 ; 2.0	1.7 ; 2.2	0.6 ; 1.2	0.6 ; 1.3	0.6 ; 1.8
Mean (SD)	0.2 (0.003)	1.9 (0.742)	1.8 (0.249)	1.8 (0.455)	0.8 (0.388)	0.9 (0.486)	1.2 (0.946)
Min ; Max	0.2 ; 0.2	0.0 ; 2.5	1.4 ; 2.2	0.7 ; 2.2	0.1 ; 1.6	0.1 ; 1.7	0.0 ; 3.9

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, P25/P75 is the 25th/75th percentile, SD: standard deviation, Min: minimum, Max: maximum.
* Patients continuing from trial 4310 (phase 2) into trial 4311 (phase 3) will only count once in the total column with the total exposure in the two trials combined. Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.

7.1.8 Concizumab exposure - duration intervals - by trial and haemophilia type - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	Trial 4159	Trial 4255	Trial 4310		Trial 4311		Total*
	HA	HA	HAwI	HBwI	HAwI	HBwI	HA+HAwI+HBwI
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
N in SAS	18	36	15	10	76	51	185
Duration interval (months)							
0 to <3	18 (100.0)	4 (11.1)	0	0	5 (6.6)	6 (11.8)	31 (16.8)
3 to <6	0	0	0	0	5 (6.6)	5 (9.8)	6 (3.2)
6 to <12	0	1 (2.8)	0	1 (10.0)	40 (52.6)	16 (31.4)	58 (31.4)
12 to <18	0	3 (8.3)	2 (13.3)	1 (10.0)	24 (31.6)	15 (29.4)	35 (18.9)
18 to <24	0	2 (5.6)	9 (60.0)	4 (40.0)	2 (2.6)	9 (17.6)	10 (5.4)
24 to <30	0	25 (69.4)	4 (26.7)	4 (40.0)	0	0	28 (15.1)
>= 30	0	1 (2.8)	0	0	0	0	17 (9.2)

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects.
* Patients continuing from trial 4310 (phase 2) into trial 4311 (phase 3) will only count once in the total column with the total exposure in the two trials combined. Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.

7.1.9 Concizumab exposure - by subgroups and haemophilia type - descriptive statistics - HA+HAwI+HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	HA			HAwI			HBwI			HAwI + HBwI			Total		
	N	(%)	PYE	N	(%)	PYE	N	(%)	PYE	N	(%)	PYE	N	(%)	PYE
Total	54	(100.0)	72.0	78	(100.0)	91.3	53	(100.0)	65.2	131	(100.0)	156.6	185	(100.0)	228.6
Age group															
Adolescents (12-17 years)	0			22	(28.2)	20.2	20	(37.7)	16.9	42	(32.1)	37.1	42	(22.7)	37.1
Adults (>= 18 years)	54	(100.0)	72.0	56	(71.8)	71.2	33	(62.3)	48.3	89	(67.9)	119.5	143	(77.3)	191.5
Race															
American Indian or Alaska Native	0			1	(1.3)	0.6	2	(3.8)	0.7	3	(2.3)	1.4	3	(1.6)	1.4
Asian	10	(18.5)	15.8	21	(26.9)	26.6	15	(28.3)	16.1	36	(27.5)	42.6	46	(24.9)	58.5
Black or African American	1	(1.9)	0.2	7	(9.0)	5.8	2	(3.8)	2.1	9	(6.9)	7.9	10	(5.4)	8.1
White	38	(70.4)	46.9	49	(62.8)	58.4	29	(54.7)	42.9	78	(59.5)	101.3	116	(62.7)	148.2
Not Reported	3	(5.6)	7.0	0			5	(9.4)	3.4	5	(3.8)	3.4	8	(4.3)	10.4
Other	2	(3.7)	2.0	0			0			0			2	(1.1)	2.0
Ethnicity															
Hispanic or Latino	5	(9.3)	7.5	1	(1.3)	0.6	5	(9.4)	3.1	6	(4.6)	3.8	11	(5.9)	11.3
Not Hispanic or Latino	46	(85.2)	57.5	77	(98.7)	90.7	44	(83.0)	59.7	121	(92.4)	150.4	167	(90.3)	207.9
Not Reported	3	(5.6)	7.0	0			4	(7.5)	2.4	4	(3.1)	2.4	7	(3.8)	9.4
US vs non-US															
US	6	(11.1)	6.7	1	(1.3)	3.4	6	(11.3)	3.9	7	(5.3)	7.3	13	(7.0)	14.0
non-US	48	(88.9)	65.2	77	(98.7)	88.0	47	(88.7)	61.3	124	(94.7)	149.3	172	(93.0)	214.5

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects, PYE: patient years of exposure.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.

7.1.10 Concizumab exposure - subjects >= 65 years - listing - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

Trial Id/ Subject ID	Age/ BMI/ Race	Haemophilia Type	Treatment	Patient years of exposure
NN7415-4255/ [redacted]501	6[redacted].0/ 30.7/ White	HA	Concizumab	2.3
NN7415-4255/ [redacted]502	6[redacted].0/ 27.3/ Asian	HA	Concizumab	2.2
NN7415-4311/ [redacted]071	7[redacted].0/ 21.1/ Not Reported	HBwI	Concizumab	0.1
NN7415-4311/ [redacted]071	6[redacted].0/ 20.3/ White	HAwI	No PPX	0.2

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, BMI: body mass index.

コンシズマブ（遺伝子組換え）

2.7.4.7. 付録
2. 有害事象

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

Table of contents

Page

7.2.1 Adverse events on concizumab - overview - by haemophilia type - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311 3
7.2.2 Adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - by haemophilia type - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311 5
7.2.3 Adverse events on concizumab - by system organ class - by haemophilia type - summary plot with confidence intervals - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311 15
7.2.4 Adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - most frequent (>=5%) - by haemophilia type - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311 16
7.2.5 Adverse events on concizumab - by preferred term - most frequent (>=5%) - by haemophilia type - summary plot - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311 18
7.2.6 Adverse events on concizumab - by preferred term - most frequent (>=5%) - by haemophilia type - summary plot with confidence intervals - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311 19
7.2.7 Adverse events on concizumab - possibly or probably related to trial product - by system organ class and preferred term - by haemophilia type - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311 20
7.2.8 Adverse events on concizumab - selected ADRs - by system organ class and preferred term - by haemophilia type - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311 23
7.2.9 Serious adverse events on concizumab - overview - by haemophilia type - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311 24
7.2.10 Serious adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - by haemophilia type - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311 25
7.2.11 Severe adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - by haemophilia type - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311 27
7.2.12 Moderate adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - by haemophilia type - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311 29
7.2.13 Mild adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - by haemophilia type - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311 34
7.2.14 Serious adverse events - listing - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311 42
7.2.15 Adverse events leading to drug withdrawal, drug interrupted or dose reduced - listing - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311 50

7.2 Adverse events

7.2.1 Adverse events on concizumab - overview - by haemophilia type - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	HA			HAwI			HBwI			HAwI + HBwI			Total		
	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]
N	54			78			53			131			185		
PYE	75.7			91.6			65.6			157.1			232.8		
Total events	49	(90.7)	345 [4.6]	51	(65.4)	262 [2.9]	37	(69.8)	225 [3.4]	88	(67.2)	487 [3.1]	137	(74.1)	832 [3.6]
Serious															
Yes	5	(9.3)	5 [0.1]	6	(7.7)	8 [0.1]	13	(24.5)	19 [0.3]	19	(14.5)	27 [0.2]	24	(13.0)	32 [0.1]
No	49	(90.7)	340 [4.5]	49	(62.8)	254 [2.8]	35	(66.0)	206 [3.1]	84	(64.1)	460 [2.9]	133	(71.9)	800 [3.4]
Severity															
Severe	4	(7.4)	4 [0.1]	5	(6.4)	9 [0.1]	10	(18.9)	14 [0.2]	15	(11.5)	23 [0.1]	19	(10.3)	27 [0.1]
Moderate	18	(33.3)	59 [0.8]	17	(21.8)	55 [0.6]	17	(32.1)	33 [0.5]	34	(26.0)	88 [0.6]	52	(28.1)	147 [0.6]
Mild	47	(87.0)	282 [3.7]	47	(60.3)	198 [2.2]	31	(58.5)	178 [2.7]	78	(59.5)	376 [2.4]	125	(67.6)	658 [2.8]
Relationship to trial product															
Probable	17	(31.5)	52 [0.7]	14	(17.9)	32 [0.3]	14	(26.4)	35 [0.5]	28	(21.4)	67 [0.4]	45	(24.3)	119 [0.5]
Possible	18	(33.3)	32 [0.4]	11	(14.1)	41 [0.4]	8	(15.1)	8 [0.1]	19	(14.5)	49 [0.3]	37	(20.0)	81 [0.3]
Unlikely	48	(88.9)	258 [3.4]	46	(59.0)	187 [2.0]	33	(62.3)	173 [2.6]	79	(60.3)	360 [2.3]	127	(68.6)	618 [2.7]
Missing	2	(3.7)	3 [0.0]	2	(2.6)	2 [0.0]	3	(5.7)	9 [0.1]	5	(3.8)	11 [0.1]	7	(3.8)	14 [0.1]
Outcome															
Fatal	0			0			2	(3.8)	4 [0.1]	2	(1.5)	4 [0.0]	2	(1.1)	4 [0.0]
Not Recovered	14	(25.9)	20 [0.3]	19	(24.4)	45 [0.5]	15	(28.3)	32 [0.5]	34	(26.0)	77 [0.5]	48	(25.9)	97 [0.4]
Recovered with sequelae	0			1	(1.3)	1 [0.0]	1	(1.9)	1 [0.0]	2	(1.5)	2 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
Recovering	1	(1.9)	1 [0.0]	5	(6.4)	6 [0.1]	4	(7.5)	6 [0.1]	9	(6.9)	12 [0.1]	10	(5.4)	13 [0.1]
Recovered	49	(90.7)	324 [4.3]	48	(61.5)	210 [2.3]	35	(66.0)	182 [2.8]	83	(63.4)	392 [2.5]	132	(71.4)	716 [3.1]
Unknown	0			0			0			0			0		
Action taken to trial product															
Drug withdrawn	0			1	(1.3)	1 [0.0]	3	(5.7)	3 [0.0]	4	(3.1)	4 [0.0]	4	(2.2)	4 [0.0]
Drug interrupted	3	(5.6)	4 [0.1]	7	(9.0)	9 [0.1]	3	(5.7)	4 [0.1]	10	(7.6)	13 [0.1]	13	(7.0)	17 [0.1]
Dose reduced	2	(3.7)	2 [0.0]	1	(1.3)	3 [0.0]	0			1	(0.8)	3 [0.0]	3	(1.6)	5 [0.0]
Dose increased	0			1	(1.3)	1 [0.0]	1	(1.9)	1 [0.0]	2	(1.5)	2 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
Dose not changed	48	(88.9)	313 [4.1]	42	(53.8)	227 [2.5]	33	(62.3)	189 [2.9]	75	(57.3)	416 [2.6]	123	(66.5)	729 [3.1]
Unknown	0			0			0			0			0		
N/A	14	(25.9)	23 [0.3]	10	(12.8)	19 [0.2]	13	(24.5)	19 [0.3]	23	(17.6)	38 [0.2]	37	(20.0)	61 [0.3]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.

Adverse events on concizumab - overview - by haemophilia type - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	HA				HAwI				HBwI				HAwI + HBwI				Total			
	N	(%)	E	[R]	N	(%)	E	[R]	N	(%)	E	[R]	N	(%)	E	[R]	N	(%)	E	[R]
Missing	2	(3.7)	3	[0.0]	2	(2.6)	2	[0.0]	3	(5.7)	9	[0.1]	5	(3.8)	11	[0.1]	7	(3.8)	14	[0.1]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.

7.2.2 Adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - by haemophilia type - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	HA			HAwI			HBwI			HAwI + HBwI			Total		
	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]
N	54			78			53			131			185		
PYE	75.7			91.6			65.6			157.1			232.8		
Total events	49	(90.7)	345 [4.6]	51	(65.4)	262 [2.9]	37	(69.8)	225 [3.4]	88	(67.2)	487 [3.1]	137	(74.1)	832 [3.6]
Infections and infestations	30	(55.6)	67 [0.9]	23	(29.5)	49 [0.5]	19	(35.8)	32 [0.5]	42	(32.1)	81 [0.5]	72	(38.9)	148 [0.6]
Nasopharyngitis	15	(27.8)	26 [0.3]	3	(3.8)	3 [0.0]	6	(11.3)	9 [0.1]	9	(6.9)	12 [0.1]	24	(13.0)	38 [0.2]
Upper respiratory tract infection	7	(13.0)	9 [0.1]	6	(7.7)	10 [0.1]	3	(5.7)	6 [0.1]	9	(6.9)	16 [0.1]	16	(8.6)	25 [0.1]
Pharyngitis	3	(5.6)	3 [0.0]	3	(3.8)	4 [0.0]	1	(1.9)	1 [0.0]	4	(3.1)	5 [0.0]	7	(3.8)	8 [0.0]
COVID-19	0			4	(5.1)	4 [0.0]	2	(3.8)	2 [0.0]	6	(4.6)	6 [0.0]	6	(3.2)	6 [0.0]
Rhinitis	2	(3.7)	2 [0.0]	2	(2.6)	3 [0.0]	1	(1.9)	1 [0.0]	3	(2.3)	4 [0.0]	5	(2.7)	6 [0.0]
Influenza	4	(7.4)	4 [0.1]	1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	5	(2.7)	5 [0.0]
Gastrointestinal infection	3	(5.6)	3 [0.0]	1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	4	(2.2)	4 [0.0]
Gastroenteritis	0			1	(1.3)	1 [0.0]	2	(3.8)	3 [0.0]	3	(2.3)	4 [0.0]	3	(1.6)	4 [0.0]
Gastroenteritis viral	1	(1.9)	2 [0.0]	0			2	(3.8)	2 [0.0]	2	(1.5)	2 [0.0]	3	(1.6)	4 [0.0]
Periodontitis	2	(3.7)	2 [0.0]	0			1	(1.9)	1 [0.0]	1	(0.8)	1 [0.0]	3	(1.6)	3 [0.0]
Respiratory tract infection	1	(1.9)	1 [0.0]	1	(1.3)	1 [0.0]	1	(1.9)	1 [0.0]	2	(1.5)	2 [0.0]	3	(1.6)	3 [0.0]
Urinary tract infection	1	(1.9)	1 [0.0]	1	(1.3)	1 [0.0]	1	(1.9)	1 [0.0]	2	(1.5)	2 [0.0]	3	(1.6)	3 [0.0]
Viral upper respiratory tract infection	1	(1.9)	1 [0.0]	1	(1.3)	1 [0.0]	1	(1.9)	1 [0.0]	2	(1.5)	2 [0.0]	3	(1.6)	3 [0.0]
Gingivitis	1	(1.9)	1 [0.0]	1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
Localised infection	0			2	(2.6)	2 [0.0]	0			2	(1.5)	2 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
Pulpitis dental	0			1	(1.3)	1 [0.0]	1	(1.9)	1 [0.0]	2	(1.5)	2 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
Sinusitis	0			2	(2.6)	2 [0.0]	0			2	(1.5)	2 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
Tonsillitis	0			2	(2.6)	2 [0.0]	0			2	(1.5)	2 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
Tooth abscess	2	(3.7)	2 [0.0]	0			0			0			2	(1.1)	2 [0.0]
Respiratory tract infection viral	0			1	(1.3)	2 [0.0]	0			1	(0.8)	2 [0.0]	1	(0.5)	2 [0.0]
Atypical pneumonia	1	(1.9)	1 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	1 [0.0]
Bronchitis	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Catheter site infection	0			0			1	(1.9)	1 [0.0]	1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Cellulitis	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Chronic tonsillitis	1	(1.9)	1 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	1 [0.0]
Conjunctivitis	1	(1.9)	1 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	1 [0.0]
Ear infection	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Encephalitis	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Total column.

Adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - by haemophilia type - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	HA			HAwI			HBwI			HAwI + HBwI			Total		
	N (%)	E	[R]	N (%)	E	[R]	N (%)	E	[R]	N (%)	E	[R]	N (%)	E	[R]
Fungal infection	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]
Fungal skin infection	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]
Gastroenteritis bacterial	0			1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Gastroenteritis norovirus	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]
Haematoma infection	0			1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Hordeolum	0			1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Laryngitis	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]
Lower respiratory tract infection	0			1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Oral herpes	0			0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Otitis externa	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]
Pneumonia	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]
Postoperative wound infection	0			0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Pyoderma	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]
Skin infection	0			1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
General disorders and administration site conditions	22 (40.7)	48	[0.6]	17 (21.8)	32	[0.3]	25 (47.2)	59	[0.9]	42 (32.1)	91	[0.6]	64 (34.6)	139	[0.6]
Injection site erythema	3 (5.6)	3	[0.0]	4 (5.1)	5	[0.1]	6 (11.3)	9	[0.1]	10 (7.6)	14	[0.1]	13 (7.0)	17	[0.1]
Injection site bruising	6 (11.1)	10	[0.1]	3 (3.8)	7	[0.1]	3 (5.7)	3	[0.0]	6 (4.6)	10	[0.1]	12 (6.5)	20	[0.1]
Pyrexia	4 (7.4)	5	[0.1]	4 (5.1)	4	[0.0]	4 (7.5)	4	[0.1]	8 (6.1)	8	[0.1]	12 (6.5)	13	[0.1]
Injection site haematoma	5 (9.3)	7	[0.1]	2 (2.6)	2	[0.0]	3 (5.7)	14	[0.2]	5 (3.8)	16	[0.1]	10 (5.4)	23	[0.1]
Injection site haemorrhage	4 (7.4)	8	[0.1]	0			4 (7.5)	9	[0.1]	4 (3.1)	9	[0.1]	8 (4.3)	17	[0.1]
Injection site pruritus	2 (3.7)	2	[0.0]	2 (2.6)	3	[0.0]	1 (1.9)	1	[0.0]	3 (2.3)	4	[0.0]	5 (2.7)	6	[0.0]
Injection site urticaria	0			0			3 (5.7)	7	[0.1]	3 (2.3)	7	[0.0]	3 (1.6)	7	[0.0]
Fatigue	2 (3.7)	2	[0.0]	1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	3 (1.6)	3	[0.0]
Injection site swelling	1 (1.9)	1	[0.0]	0			2 (3.8)	2	[0.0]	2 (1.5)	2	[0.0]	3 (1.6)	3	[0.0]
Chest pain	1 (1.9)	1	[0.0]	1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	2 (1.1)	2	[0.0]
Influenza like illness	2 (3.7)	2	[0.0]	0			0			0			2 (1.1)	2	[0.0]
Injection site induration	1 (1.9)	1	[0.0]	1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	2 (1.1)	2	[0.0]
Injection site rash	0			1 (1.3)	1	[0.0]	1 (1.9)	1	[0.0]	2 (1.5)	2	[0.0]	2 (1.1)	2	[0.0]
Injection site reaction	0			1 (1.3)	1	[0.0]	1 (1.9)	1	[0.0]	2 (1.5)	2	[0.0]	2 (1.1)	2	[0.0]
Oedema peripheral	0			0			2 (3.8)	2	[0.0]	2 (1.5)	2	[0.0]	2 (1.1)	2	[0.0]
Peripheral swelling	0			1 (1.3)	1	[0.0]	1 (1.9)	1	[0.0]	2 (1.5)	2	[0.0]	2 (1.1)	2	[0.0]
Vaccination site pain	0			0			2 (3.8)	2	[0.0]	2 (1.5)	2	[0.0]	2 (1.1)	2	[0.0]
Asthenia	0			0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Chills	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Total column.

Adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - by haemophilia type - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	HA			HAwI			HBwI			HAwI + HBwI			Total		
	N (%)	E	[R]	N (%)	E	[R]	N (%)	E	[R]	N (%)	E	[R]	N (%)	E	[R]
Exercise tolerance decreased	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]
Face oedema	0			1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Facial pain	0			1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
General physical health deterioration	0			1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Granuloma	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]
Hunger	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]
Inflammation	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]
Injection site hypoaesthesia	0			0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Injection site pain	0			1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Mucosal disorder	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]
Pain	0			1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Puncture site haemorrhage	0			0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Musculoskeletal and connective tissue disorders	20 (37.0)	46	[0.6]	15 (19.2)	34	[0.4]	18 (34.0)	38	[0.6]	33 (25.2)	72	[0.5]	53 (28.6)	118	[0.5]
Arthralgia	5 (9.3)	8	[0.1]	8 (10.3)	14	[0.2]	7 (13.2)	12	[0.2]	15 (11.5)	26	[0.2]	20 (10.8)	34	[0.1]
Back pain	5 (9.3)	7	[0.1]	2 (2.6)	2	[0.0]	0			2 (1.5)	2	[0.0]	7 (3.8)	9	[0.0]
Myalgia	3 (5.6)	5	[0.1]	2 (2.6)	2	[0.0]	1 (1.9)	1	[0.0]	3 (2.3)	3	[0.0]	6 (3.2)	8	[0.0]
Joint swelling	1 (1.9)	1	[0.0]	1 (1.3)	1	[0.0]	3 (5.7)	3	[0.0]	4 (3.1)	4	[0.0]	5 (2.7)	5	[0.0]
Pain in extremity	0			1 (1.3)	1	[0.0]	3 (5.7)	3	[0.0]	4 (3.1)	4	[0.0]	4 (2.2)	4	[0.0]
Neck pain	2 (3.7)	9	[0.1]	1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	3 (1.6)	10	[0.0]
Groin pain	2 (3.7)	3	[0.0]	1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	3 (1.6)	4	[0.0]
Haemophilic arthropathy	2 (3.7)	3	[0.0]	0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	3 (1.6)	4	[0.0]
Musculoskeletal chest pain	2 (3.7)	3	[0.0]	0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	3 (1.6)	4	[0.0]
Arthropathy	1 (1.9)	1	[0.0]	0			2 (3.8)	2	[0.0]	2 (1.5)	2	[0.0]	3 (1.6)	3	[0.0]
Musculoskeletal stiffness	1 (1.9)	1	[0.0]	2 (2.6)	2	[0.0]	0			2 (1.5)	2	[0.0]	3 (1.6)	3	[0.0]
Synovitis	2 (3.7)	2	[0.0]	0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	3 (1.6)	3	[0.0]
Arthritis	0			1 (1.3)	2	[0.0]	1 (1.9)	1	[0.0]	2 (1.5)	3	[0.0]	2 (1.1)	3	[0.0]
Osteoporosis	0			0			2 (3.8)	3	[0.0]	2 (1.5)	3	[0.0]	2 (1.1)	3	[0.0]
Tendonitis	0			2 (2.6)	3	[0.0]	0			2 (1.5)	3	[0.0]	2 (1.1)	3	[0.0]
Haemarthrosis	1 (1.9)	1	[0.0]	0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	2 (1.1)	2	[0.0]
Muscle haemorrhage	0			0			2 (3.8)	2	[0.0]	2 (1.5)	2	[0.0]	2 (1.1)	2	[0.0]
Osteoarthritis	0			2 (2.6)	2	[0.0]	0			2 (1.5)	2	[0.0]	2 (1.1)	2	[0.0]
Bone pain	0			0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Bursitis	0			1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Joint range of motion decreased	0			1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Total column.

Adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - by haemophilia type - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	HA			HAwI			HBwI			HAwI + HBwI			Total		
	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]
Muscle atrophy	0			0			1	(1.9)	1 [0.0]	1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Muscle contracture	0			0			1	(1.9)	1 [0.0]	1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Muscle spasms	1	(1.9)	1 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	1 [0.0]
Muscle tightness	1	(1.9)	1 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	1 [0.0]
Periarthritis	0			0			1	(1.9)	1 [0.0]	1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Scoliosis	0			0			1	(1.9)	1 [0.0]	1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Spinal osteoarthritis	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Synovial cyst	0			0			1	(1.9)	1 [0.0]	1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Tendon calcification	0			0			1	(1.9)	1 [0.0]	1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Injury, poisoning and procedural complications	18	(33.3)	35 [0.5]	13	(16.7)	18 [0.2]	10	(18.9)	16 [0.2]	23	(17.6)	34 [0.2]	41	(22.2)	69 [0.3]
Ligament sprain	3	(5.6)	4 [0.1]	0			2	(3.8)	2 [0.0]	2	(1.5)	2 [0.0]	5	(2.7)	6 [0.0]
Fall	2	(3.7)	2 [0.0]	2	(2.6)	2 [0.0]	1	(1.9)	1 [0.0]	3	(2.3)	3 [0.0]	5	(2.7)	5 [0.0]
Overdose	0			4	(5.1)	6 [0.1]	0			4	(3.1)	6 [0.0]	4	(2.2)	6 [0.0]
Vaccination complication	0			1	(1.3)	1 [0.0]	3	(5.7)	5 [0.1]	4	(3.1)	6 [0.0]	4	(2.2)	6 [0.0]
Contusion	2	(3.7)	11 [0.1]	0			1	(1.9)	1 [0.0]	1	(0.8)	1 [0.0]	3	(1.6)	12 [0.1]
Limb injury	2	(3.7)	3 [0.0]	0			1	(1.9)	1 [0.0]	1	(0.8)	1 [0.0]	3	(1.6)	4 [0.0]
Joint injury	1	(1.9)	1 [0.0]	1	(1.3)	1 [0.0]	1	(1.9)	1 [0.0]	2	(1.5)	2 [0.0]	3	(1.6)	3 [0.0]
Tooth fracture	1	(1.9)	2 [0.0]	1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	2	(1.1)	3 [0.0]
Post-traumatic pain	1	(1.9)	1 [0.0]	1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
Skin laceration	1	(1.9)	3 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	3 [0.0]
Shunt thrombosis	0			1	(1.3)	2 [0.0]	0			1	(0.8)	2 [0.0]	1	(0.5)	2 [0.0]
Animal bite	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Femur fracture	0			0			1	(1.9)	1 [0.0]	1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Hand fracture	0			0			1	(1.9)	1 [0.0]	1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Humerus fracture	0			0			1	(1.9)	1 [0.0]	1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Incorrect dose administered	1	(1.9)	1 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	1 [0.0]
Muscle injury	1	(1.9)	1 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	1 [0.0]
Muscle rupture	1	(1.9)	1 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	1 [0.0]
Patella fracture	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Post procedural discomfort	1	(1.9)	1 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	1 [0.0]
Post procedural haematoma	1	(1.9)	1 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	1 [0.0]
Post-traumatic neck syndrome	1	(1.9)	1 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	1 [0.0]
Radius fracture	1	(1.9)	1 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	1 [0.0]
Rib fracture	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Total column.

Adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - by haemophilia type - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	HA			HAwI			HBwI			HAwI + HBwI			Total		
	N (%)	E	[R]	N (%)	E	[R]	N (%)	E	[R]	N (%)	E	[R]	N (%)	E	[R]
Road traffic accident	0			0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Skin injury	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]
Subdural haemorrhage	0			0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Underdose	0			1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Gastrointestinal disorders	15 (27.8)	29	[0.4]	12 (15.4)	22	[0.2]	9 (17.0)	21	[0.3]	21 (16.0)	43	[0.3]	36 (19.5)	72	[0.3]
Diarrhoea	2 (3.7)	2	[0.0]	4 (5.1)	4	[0.0]	3 (5.7)	4	[0.1]	7 (5.3)	8	[0.1]	9 (4.9)	10	[0.0]
Vomiting	1 (1.9)	1	[0.0]	2 (2.6)	2	[0.0]	3 (5.7)	3	[0.0]	5 (3.8)	5	[0.0]	6 (3.2)	6	[0.0]
Toothache	2 (3.7)	2	[0.0]	2 (2.6)	3	[0.0]	1 (1.9)	1	[0.0]	3 (2.3)	4	[0.0]	5 (2.7)	6	[0.0]
Dental caries	3 (5.6)	6	[0.1]	0			1 (1.9)	2	[0.0]	1 (0.8)	2	[0.0]	4 (2.2)	8	[0.0]
Abdominal pain	2 (3.7)	3	[0.0]	0			2 (3.8)	2	[0.0]	2 (1.5)	2	[0.0]	4 (2.2)	5	[0.0]
Constipation	1 (1.9)	1	[0.0]	1 (1.3)	1	[0.0]	2 (3.8)	2	[0.0]	3 (2.3)	3	[0.0]	4 (2.2)	4	[0.0]
Nausea	1 (1.9)	1	[0.0]	0			2 (3.8)	2	[0.0]	2 (1.5)	2	[0.0]	3 (1.6)	3	[0.0]
Dysphagia	0			1 (1.3)	2	[0.0]	1 (1.9)	1	[0.0]	2 (1.5)	3	[0.0]	2 (1.1)	3	[0.0]
Gastritis	0			2 (2.6)	3	[0.0]	0			2 (1.5)	3	[0.0]	2 (1.1)	3	[0.0]
Abdominal pain lower	1 (1.9)	1	[0.0]	0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	2 (1.1)	2	[0.0]
Chronic gastritis	2 (3.7)	2	[0.0]	0			0			0			2 (1.1)	2	[0.0]
Gastric polyps	1 (1.9)	1	[0.0]	0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	2 (1.1)	2	[0.0]
Gastrooesophageal reflux disease	1 (1.9)	1	[0.0]	1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	2 (1.1)	2	[0.0]
Haemorrhoids thrombosed	1 (1.9)	3	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	3	[0.0]
Anal fistula	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]
Breath odour	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]
Dyspepsia	0			1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Flatulence	0			1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Food poisoning	0			0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Gastrointestinal haemorrhage	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]
Haematemesis	0			1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Haemorrhoids	0			1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Lip discolouration	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]
Lip swelling	0			1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Mallory-Weiss syndrome	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]
Melaena	0			1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Oral mucosal blistering	0			0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Investigations	14 (25.9)	43	[0.6]	12 (15.4)	30	[0.3]	7 (13.2)	15	[0.2]	19 (14.5)	45	[0.3]	33 (17.8)	88	[0.4]
Fibrin D dimer increased	9 (16.7)	12	[0.2]	5 (6.4)	9	[0.1]	3 (5.7)	4	[0.1]	8 (6.1)	13	[0.1]	17 (9.2)	25	[0.1]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Total column.

Adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - by haemophilia type - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	HA			HAwI			HBwI			HAwI + HBwI			Total		
	N (%)	E	[R]	N (%)	E	[R]	N (%)	E	[R]	N (%)	E	[R]	N (%)	E	[R]
Prothrombin level increased	7 (13.0)	12	[0.2]	2 (2.6)	2	[0.0]	0			2 (1.5)	2	[0.0]	9 (4.9)	14	[0.1]
Prothrombin fragment 1.2 increased	1 (1.9)	1	[0.0]	5 (6.4)	8	[0.1]	2 (3.8)	5	[0.1]	7 (5.3)	13	[0.1]	8 (4.3)	14	[0.1]
C-reactive protein increased	1 (1.9)	1	[0.0]	2 (2.6)	2	[0.0]	0			2 (1.5)	2	[0.0]	3 (1.6)	3	[0.0]
Thrombin-antithrombin III complex increased	2 (3.7)	5	[0.1]	0			0			0			2 (1.1)	5	[0.0]
Blood fibrinogen decreased	1 (1.9)	1	[0.0]	1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	2 (1.1)	2	[0.0]
Hepatic enzyme increased	1 (1.9)	1	[0.0]	0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	2 (1.1)	2	[0.0]
Antithrombin III decreased	1 (1.9)	2	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	2	[0.0]
Platelet count increased	0			1 (1.3)	2	[0.0]	0			1 (0.8)	2	[0.0]	1 (0.5)	2	[0.0]
Activated partial thromboplastin time prolonged	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]
Alanine aminotransferase increased	0			0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Aspartate aminotransferase increased	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]
Basophil count increased	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]
Blood bilirubin increased	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]
Blood creatinine increased	0			1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Blood pressure diastolic increased	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]
Eosinophil count increased	0			0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Fibrinolysis	0			0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Glomerular filtration rate decreased	0			1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Haemoglobin decreased	0			1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Intraocular pressure increased	0			1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Lipoprotein increased	0			0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Liver function test decreased	0			0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Platelet count decreased	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]
SARS-CoV-2 test positive	0			1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Soluble fibrin monomer complex increased	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]
Vitamin D decreased	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]
Weight decreased	0			1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Nervous system disorders	14 (25.9)	23	[0.3]	9 (11.5)	34	[0.4]	4 (7.5)	4	[0.1]	13 (9.9)	38	[0.2]	27 (14.6)	61	[0.3]
Headache	12 (22.2)	18	[0.2]	6 (7.7)	10	[0.1]	2 (3.8)	2	[0.0]	8 (6.1)	12	[0.1]	20 (10.8)	30	[0.1]
Hypoaesthesia	1 (1.9)	2	[0.0]	1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	2 (1.1)	3	[0.0]
Migraine	0			1 (1.3)	12	[0.1]	0			1 (0.8)	12	[0.1]	1 (0.5)	12	[0.1]
Migraine with aura	0			1 (1.3)	4	[0.0]	0			1 (0.8)	4	[0.0]	1 (0.5)	4	[0.0]
Presyncope	1 (1.9)	2	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	2	[0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Total column.

Adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - by haemophilia type - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	HA			HAwI			HBwI			HAwI + HBwI			Total		
	N (%)	E	[R]	N (%)	E	[R]	N (%)	E	[R]	N (%)	E	[R]	N (%)	E	[R]
Aura	0			1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Carpal tunnel syndrome	0			1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Cervicobrachial syndrome	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]
Disturbance in attention	0			1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Dizziness	0			1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Epilepsy	0			0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Loss of consciousness	0			0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Paraesthesia	0			1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Radiculopathy	0			1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Seizure	0			1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Skin and subcutaneous tissue disorders	11 (20.4)	17	[0.2]	5 (6.4)	6	[0.1]	7 (13.2)	10	[0.2]	12 (9.2)	16	[0.1]	23 (12.4)	33	[0.1]
Pruritus	2 (3.7)	2	[0.0]	1 (1.3)	2	[0.0]	0			1 (0.8)	2	[0.0]	3 (1.6)	4	[0.0]
Dry skin	0			1 (1.3)	1	[0.0]	2 (3.8)	2	[0.0]	3 (2.3)	3	[0.0]	3 (1.6)	3	[0.0]
Eczema	1 (1.9)	1	[0.0]	1 (1.3)	1	[0.0]	1 (1.9)	1	[0.0]	2 (1.5)	2	[0.0]	3 (1.6)	3	[0.0]
Urticaria	1 (1.9)	1	[0.0]	0			2 (3.8)	2	[0.0]	2 (1.5)	2	[0.0]	3 (1.6)	3	[0.0]
Ecchymosis	1 (1.9)	1	[0.0]	1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	2 (1.1)	2	[0.0]
Rash	1 (1.9)	1	[0.0]	0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	2 (1.1)	2	[0.0]
Dermatitis contact	0			0			1 (1.9)	2	[0.0]	1 (0.8)	2	[0.0]	1 (0.5)	2	[0.0]
Hyperkeratosis	1 (1.9)	2	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	2	[0.0]
Rash maculo-papular	1 (1.9)	2	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	2	[0.0]
Alopecia	0			1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Angioedema	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]
Blister	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]
Eczema nummular	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]
Erythema	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]
Intertrigo	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]
Penile ulceration	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]
Skin exfoliation	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]
Skin haemorrhage	0			0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Skin ulcer	0			0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	8 (14.8)	15	[0.2]	6 (7.7)	9	[0.1]	5 (9.4)	7	[0.1]	11 (8.4)	16	[0.1]	19 (10.3)	31	[0.1]
Cough	5 (9.3)	5	[0.1]	1 (1.3)	1	[0.0]	2 (3.8)	2	[0.0]	3 (2.3)	3	[0.0]	8 (4.3)	8	[0.0]
Oropharyngeal pain	2 (3.7)	5	[0.1]	1 (1.3)	1	[0.0]	1 (1.9)	2	[0.0]	2 (1.5)	3	[0.0]	4 (2.2)	8	[0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Total column.

Adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - by haemophilia type - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	HA				HAwI				HBwI				HAwI + HBwI				Total			
	N	(%)	E	[R]	N	(%)	E	[R]	N	(%)	E	[R]	N	(%)	E	[R]	N	(%)	E	[R]
Nasal congestion	1	(1.9)	1	[0.0]	1	(1.3)	1	[0.0]	1	(1.9)	1	[0.0]	2	(1.5)	2	[0.0]	3	(1.6)	3	[0.0]
Catarrh	1	(1.9)	1	[0.0]	1	(1.3)	1	[0.0]	0				1	(0.8)	1	[0.0]	2	(1.1)	2	[0.0]
Nasal septum deviation	0				2	(2.6)	2	[0.0]	0				2	(1.5)	2	[0.0]	2	(1.1)	2	[0.0]
Rhinorrhoea	1	(1.9)	1	[0.0]	1	(1.3)	1	[0.0]	0				1	(0.8)	1	[0.0]	2	(1.1)	2	[0.0]
Haemoptysis	1	(1.9)	1	[0.0]	0				0				0				1	(0.5)	1	[0.0]
Nasal obstruction	0				1	(1.3)	1	[0.0]	0				1	(0.8)	1	[0.0]	1	(0.5)	1	[0.0]
Pharyngeal haemorrhage	1	(1.9)	1	[0.0]	0				0				0				1	(0.5)	1	[0.0]
Respiratory disorder	0				1	(1.3)	1	[0.0]	0				1	(0.8)	1	[0.0]	1	(0.5)	1	[0.0]
Rhinitis allergic	0				0				1	(1.9)	1	[0.0]	1	(0.8)	1	[0.0]	1	(0.5)	1	[0.0]
Sleep apnoea syndrome	0				0				1	(1.9)	1	[0.0]	1	(0.8)	1	[0.0]	1	(0.5)	1	[0.0]
Vascular disorders	3	(5.6)	3	[0.0]	5	(6.4)	5	[0.1]	3	(5.7)	3	[0.0]	8	(6.1)	8	[0.1]	11	(5.9)	11	[0.0]
Hypertension	1	(1.9)	1	[0.0]	3	(3.8)	3	[0.0]	2	(3.8)	2	[0.0]	5	(3.8)	5	[0.0]	6	(3.2)	6	[0.0]
Erythromelalgia	0				1	(1.3)	1	[0.0]	0				1	(0.8)	1	[0.0]	1	(0.5)	1	[0.0]
Haematoma	1	(1.9)	1	[0.0]	0				0				0				1	(0.5)	1	[0.0]
Haemorrhage	1	(1.9)	1	[0.0]	0				0				0				1	(0.5)	1	[0.0]
Orthostatic hypotension	0				1	(1.3)	1	[0.0]	0				1	(0.8)	1	[0.0]	1	(0.5)	1	[0.0]
Shock haemorrhagic	0				0				1	(1.9)	1	[0.0]	1	(0.8)	1	[0.0]	1	(0.5)	1	[0.0]
Metabolism and nutrition disorders	3	(5.6)	3	[0.0]	2	(2.6)	2	[0.0]	3	(5.7)	3	[0.0]	5	(3.8)	5	[0.0]	8	(4.3)	8	[0.0]
Type 2 diabetes mellitus	2	(3.7)	2	[0.0]	0				0				0				2	(1.1)	2	[0.0]
Vitamin D deficiency	0				1	(1.3)	1	[0.0]	1	(1.9)	1	[0.0]	2	(1.5)	2	[0.0]	2	(1.1)	2	[0.0]
Diabetes mellitus	1	(1.9)	1	[0.0]	0				0				0				1	(0.5)	1	[0.0]
Hypercholesterolaemia	0				1	(1.3)	1	[0.0]	0				1	(0.8)	1	[0.0]	1	(0.5)	1	[0.0]
Hyperuricaemia	0				0				1	(1.9)	1	[0.0]	1	(0.8)	1	[0.0]	1	(0.5)	1	[0.0]
Iron deficiency	0				0				1	(1.9)	1	[0.0]	1	(0.8)	1	[0.0]	1	(0.5)	1	[0.0]
Renal and urinary disorders	2	(3.7)	3	[0.0]	0				4	(7.5)	4	[0.1]	4	(3.1)	4	[0.0]	6	(3.2)	7	[0.0]
Calculus urinary	1	(1.9)	1	[0.0]	0				0				0				1	(0.5)	1	[0.0]
Crystalluria	1	(1.9)	1	[0.0]	0				0				0				1	(0.5)	1	[0.0]
Dysuria	0				0				1	(1.9)	1	[0.0]	1	(0.8)	1	[0.0]	1	(0.5)	1	[0.0]
Haematuria	1	(1.9)	1	[0.0]	0				0				0				1	(0.5)	1	[0.0]
Renal colic	0				0				1	(1.9)	1	[0.0]	1	(0.8)	1	[0.0]	1	(0.5)	1	[0.0]
Renal infarct	0				0				1	(1.9)	1	[0.0]	1	(0.8)	1	[0.0]	1	(0.5)	1	[0.0]
Ureterocele	0				0				1	(1.9)	1	[0.0]	1	(0.8)	1	[0.0]	1	(0.5)	1	[0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Total column.

Adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - by haemophilia type - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	HA			HAwI			HBwI			HAwI + HBwI			Total		
	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]
Eye disorders	2	(3.7)	4 [0.1]	3	(3.8)	7 [0.1]	0			3	(2.3)	7 [0.0]	5	(2.7)	11 [0.0]
Visual field defect	0			1	(1.3)	5 [0.1]	0			1	(0.8)	5 [0.0]	1	(0.5)	5 [0.0]
Conjunctival hyperaemia	1	(1.9)	1 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	1 [0.0]
Dry eye	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Episcleritis	1	(1.9)	1 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	1 [0.0]
Pinguecula	1	(1.9)	1 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	1 [0.0]
Retinal detachment	1	(1.9)	1 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	1 [0.0]
Vitreous floaters	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Blood and lymphatic system disorders	2	(3.7)	2 [0.0]	2	(2.6)	2 [0.0]	1	(1.9)	1 [0.0]	3	(2.3)	3 [0.0]	5	(2.7)	5 [0.0]
Anaemia	1	(1.9)	1 [0.0]	1	(1.3)	1 [0.0]	1	(1.9)	1 [0.0]	2	(1.5)	2 [0.0]	3	(1.6)	3 [0.0]
Blood loss anaemia	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Thrombocytopenia	1	(1.9)	1 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	1 [0.0]
Psychiatric disorders	1	(1.9)	1 [0.0]	3	(3.8)	3 [0.0]	1	(1.9)	1 [0.0]	4	(3.1)	4 [0.0]	5	(2.7)	5 [0.0]
Anxiety	1	(1.9)	1 [0.0]	1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
Insomnia	0			1	(1.3)	1 [0.0]	1	(1.9)	1 [0.0]	2	(1.5)	2 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
Sleep disorder	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Immune system disorders	1	(1.9)	3 [0.0]	0			3	(5.7)	5 [0.1]	3	(2.3)	5 [0.0]	4	(2.2)	8 [0.0]
Hypersensitivity	1	(1.9)	3 [0.0]	0			3	(5.7)	5 [0.1]	3	(2.3)	5 [0.0]	4	(2.2)	8 [0.0]
Cardiac disorders	1	(1.9)	1 [0.0]	3	(3.8)	5 [0.1]	0			3	(2.3)	5 [0.0]	4	(2.2)	6 [0.0]
Palpitations	1	(1.9)	1 [0.0]	1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
Congestive cardiomyopathy	0			1	(1.3)	2 [0.0]	0			1	(0.8)	2 [0.0]	1	(0.5)	2 [0.0]
Angina pectoris	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Tachycardia	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Congenital, familial and genetic disorders	0			3	(3.8)	3 [0.0]	0			3	(2.3)	3 [0.0]	3	(1.6)	3 [0.0]
Gilbert's syndrome	0			2	(2.6)	2 [0.0]	0			2	(1.5)	2 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
Phimosis	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Ear and labyrinth disorders	0			0			2	(3.8)	2 [0.0]	2	(1.5)	2 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
Deafness	0			0			1	(1.9)	1 [0.0]	1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Ear pain	0			0			1	(1.9)	1 [0.0]	1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]

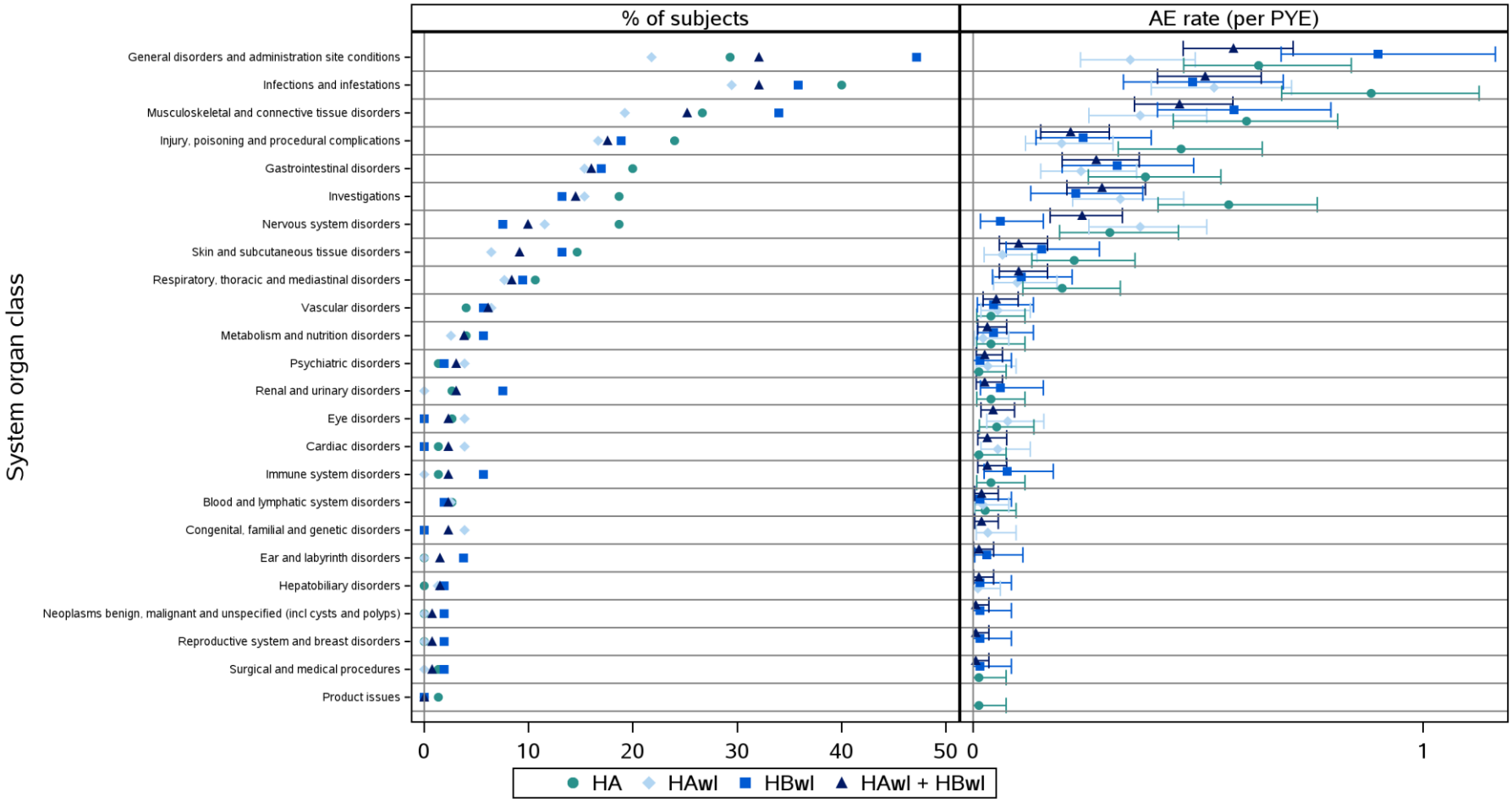
HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Total column.

Adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - by haemophilia type - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	HA				HAwI				HBwI				HAwI + HBwI				Total			
	N	(%)	E	[R]	N	(%)	E	[R]	N	(%)	E	[R]	N	(%)	E	[R]	N	(%)	E	[R]
Hepatobiliary disorders	0				1	(1.3)	1	[0.0]	1	(1.9)	1	[0.0]	2	(1.5)	2	[0.0]	2	(1.1)	2	[0.0]
Fatty liver alcoholic	0				0				1	(1.9)	1	[0.0]	1	(0.8)	1	[0.0]	1	(0.5)	1	[0.0]
Hepatic steatosis	0				1	(1.3)	1	[0.0]	0				1	(0.8)	1	[0.0]	1	(0.5)	1	[0.0]
Surgical and medical procedures	1	(1.9)	1	[0.0]	0				1	(1.9)	1	[0.0]	1	(0.8)	1	[0.0]	2	(1.1)	2	[0.0]
Central venous catheter removal	0				0				1	(1.9)	1	[0.0]	1	(0.8)	1	[0.0]	1	(0.5)	1	[0.0]
Tooth restoration	1	(1.9)	1	[0.0]	0				0				0				1	(0.5)	1	[0.0]
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0				0				1	(1.9)	1	[0.0]	1	(0.8)	1	[0.0]	1	(0.5)	1	[0.0]
Skin papilloma	0				0				1	(1.9)	1	[0.0]	1	(0.8)	1	[0.0]	1	(0.5)	1	[0.0]
Product issues	1	(1.9)	1	[0.0]	0				0				0				1	(0.5)	1	[0.0]
Device physical property issue	1	(1.9)	1	[0.0]	0				0				0				1	(0.5)	1	[0.0]
Reproductive system and breast disorders	0				0				1	(1.9)	1	[0.0]	1	(0.8)	1	[0.0]	1	(0.5)	1	[0.0]
Scrotal ulcer	0				0				1	(1.9)	1	[0.0]	1	(0.8)	1	[0.0]	1	(0.5)	1	[0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Total column.

7.2.3 Adverse events on concizumab - by system organ class - by haemophilia type - summary plot with confidence intervals - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311



HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, AE: adverse event, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used. Confidence intervals are based on a Poission distribution. Sorted by descending frequency of number of subjects for HAwI + HBwI.

nn7415/nn7415-summary/safety_fda_nda_20220527_er
27MAY2022:16:38:56 - f-ae-soc-ci-haemtype.sas/f-ae-soc-ci-haemtype.png

7.2.4 Adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - most frequent (>=5%) - by haemophilia type - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	HA			HAwI			HBwI			HAwI + HBwI			Total		
	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]
N	54			78			53			131			185		
PYE	75.7			91.6			65.6			157.1			232.8		
Infections and infestations															
Nasopharyngitis	15	(27.8)	26 [0.3]	3	(3.8)	3 [0.0]	6	(11.3)	9 [0.1]	9	(6.9)	12 [0.1]	24	(13.0)	38 [0.2]
Upper respiratory tract infection	7	(13.0)	9 [0.1]	6	(7.7)	10 [0.1]	3	(5.7)	6 [0.1]	9	(6.9)	16 [0.1]	16	(8.6)	25 [0.1]
Pharyngitis	3	(5.6)	3 [0.0]	3	(3.8)	4 [0.0]	1	(1.9)	1 [0.0]	4	(3.1)	5 [0.0]	7	(3.8)	8 [0.0]
COVID-19	0			4	(5.1)	4 [0.0]	2	(3.8)	2 [0.0]	6	(4.6)	6 [0.0]	6	(3.2)	6 [0.0]
Influenza	4	(7.4)	4 [0.1]	1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	5	(2.7)	5 [0.0]
Gastrointestinal infection	3	(5.6)	3 [0.0]	1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	4	(2.2)	4 [0.0]
General disorders and administration site conditions															
Injection site erythema	3	(5.6)	3 [0.0]	4	(5.1)	5 [0.1]	6	(11.3)	9 [0.1]	10	(7.6)	14 [0.1]	13	(7.0)	17 [0.1]
Injection site bruising	6	(11.1)	10 [0.1]	3	(3.8)	7 [0.1]	3	(5.7)	3 [0.0]	6	(4.6)	10 [0.1]	12	(6.5)	20 [0.1]
Pyrexia	4	(7.4)	5 [0.1]	4	(5.1)	4 [0.0]	4	(7.5)	4 [0.1]	8	(6.1)	8 [0.1]	12	(6.5)	13 [0.1]
Injection site haematoma	5	(9.3)	7 [0.1]	2	(2.6)	2 [0.0]	3	(5.7)	14 [0.2]	5	(3.8)	16 [0.1]	10	(5.4)	23 [0.1]
Injection site haemorrhage	4	(7.4)	8 [0.1]	0			4	(7.5)	9 [0.1]	4	(3.1)	9 [0.1]	8	(4.3)	17 [0.1]
Injection site urticaria	0			0			3	(5.7)	7 [0.1]	3	(2.3)	7 [0.0]	3	(1.6)	7 [0.0]
Musculoskeletal and connective tissue disorders															
Arthralgia	5	(9.3)	8 [0.1]	8	(10.3)	14 [0.2]	7	(13.2)	12 [0.2]	15	(11.5)	26 [0.2]	20	(10.8)	34 [0.1]
Back pain	5	(9.3)	7 [0.1]	2	(2.6)	2 [0.0]	0			2	(1.5)	2 [0.0]	7	(3.8)	9 [0.0]
Myalgia	3	(5.6)	5 [0.1]	2	(2.6)	2 [0.0]	1	(1.9)	1 [0.0]	3	(2.3)	3 [0.0]	6	(3.2)	8 [0.0]
Joint swelling	1	(1.9)	1 [0.0]	1	(1.3)	1 [0.0]	3	(5.7)	3 [0.0]	4	(3.1)	4 [0.0]	5	(2.7)	5 [0.0]
Pain in extremity	0			1	(1.3)	1 [0.0]	3	(5.7)	3 [0.0]	4	(3.1)	4 [0.0]	4	(2.2)	4 [0.0]
Injury, poisoning and procedural complications															
Ligament sprain	3	(5.6)	4 [0.1]	0			2	(3.8)	2 [0.0]	2	(1.5)	2 [0.0]	5	(2.7)	6 [0.0]
Overdose	0			4	(5.1)	6 [0.1]	0			4	(3.1)	6 [0.0]	4	(2.2)	6 [0.0]

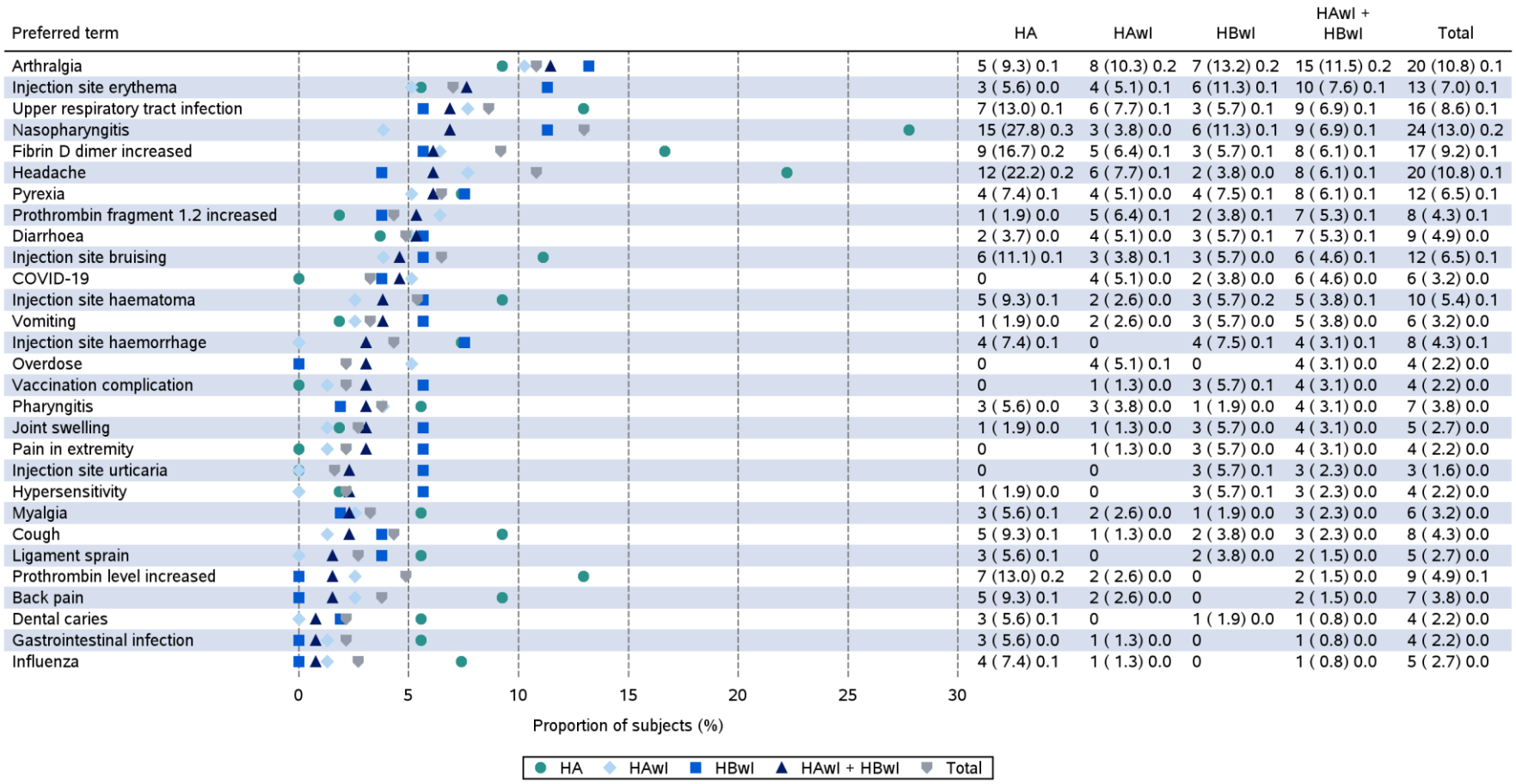
HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Total column. Most frequent is defined as preferred terms with percentage of subjects >= 5% in any of the HA, HAwI, HBwI or HAwI + HBwI columns.

Adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - most frequent (>=5%) - by haemophilia type - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	HA			HAwI			HBwI			HAwI + HBwI			Total		
	N (%)	E	[R]	N (%)	E	[R]	N (%)	E	[R]	N (%)	E	[R]	N (%)	E	[R]
Vaccination complication	0			1 (1.3)	1	[0.0]	3 (5.7)	5	[0.1]	4 (3.1)	6	[0.0]	4 (2.2)	6	[0.0]
Gastrointestinal disorders															
Diarrhoea	2 (3.7)	2	[0.0]	4 (5.1)	4	[0.0]	3 (5.7)	4	[0.1]	7 (5.3)	8	[0.1]	9 (4.9)	10	[0.0]
Vomiting	1 (1.9)	1	[0.0]	2 (2.6)	2	[0.0]	3 (5.7)	3	[0.0]	5 (3.8)	5	[0.0]	6 (3.2)	6	[0.0]
Dental caries	3 (5.6)	6	[0.1]	0			1 (1.9)	2	[0.0]	1 (0.8)	2	[0.0]	4 (2.2)	8	[0.0]
Investigations															
Fibrin D dimer increased	9 (16.7)	12	[0.2]	5 (6.4)	9	[0.1]	3 (5.7)	4	[0.1]	8 (6.1)	13	[0.1]	17 (9.2)	25	[0.1]
Prothrombin level increased	7 (13.0)	12	[0.2]	2 (2.6)	2	[0.0]	0			2 (1.5)	2	[0.0]	9 (4.9)	14	[0.1]
Prothrombin fragment 1.2 increased	1 (1.9)	1	[0.0]	5 (6.4)	8	[0.1]	2 (3.8)	5	[0.1]	7 (5.3)	13	[0.1]	8 (4.3)	14	[0.1]
Nervous system disorders															
Headache	12 (22.2)	18	[0.2]	6 (7.7)	10	[0.1]	2 (3.8)	2	[0.0]	8 (6.1)	12	[0.1]	20 (10.8)	30	[0.1]
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders															
Cough	5 (9.3)	5	[0.1]	1 (1.3)	1	[0.0]	2 (3.8)	2	[0.0]	3 (2.3)	3	[0.0]	8 (4.3)	8	[0.0]
Immune system disorders															
Hypersensitivity	1 (1.9)	3	[0.0]	0			3 (5.7)	5	[0.1]	3 (2.3)	5	[0.0]	4 (2.2)	8	[0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Total column. Most frequent is defined as preferred terms with percentage of subjects >= 5% in any of the HA, HAwI, HBwI or HAwI + HBwI columns.

7.2.5 Adverse events on concizumab - by preferred term - most frequent (>=5%) - by haemophilia type - summary plot - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

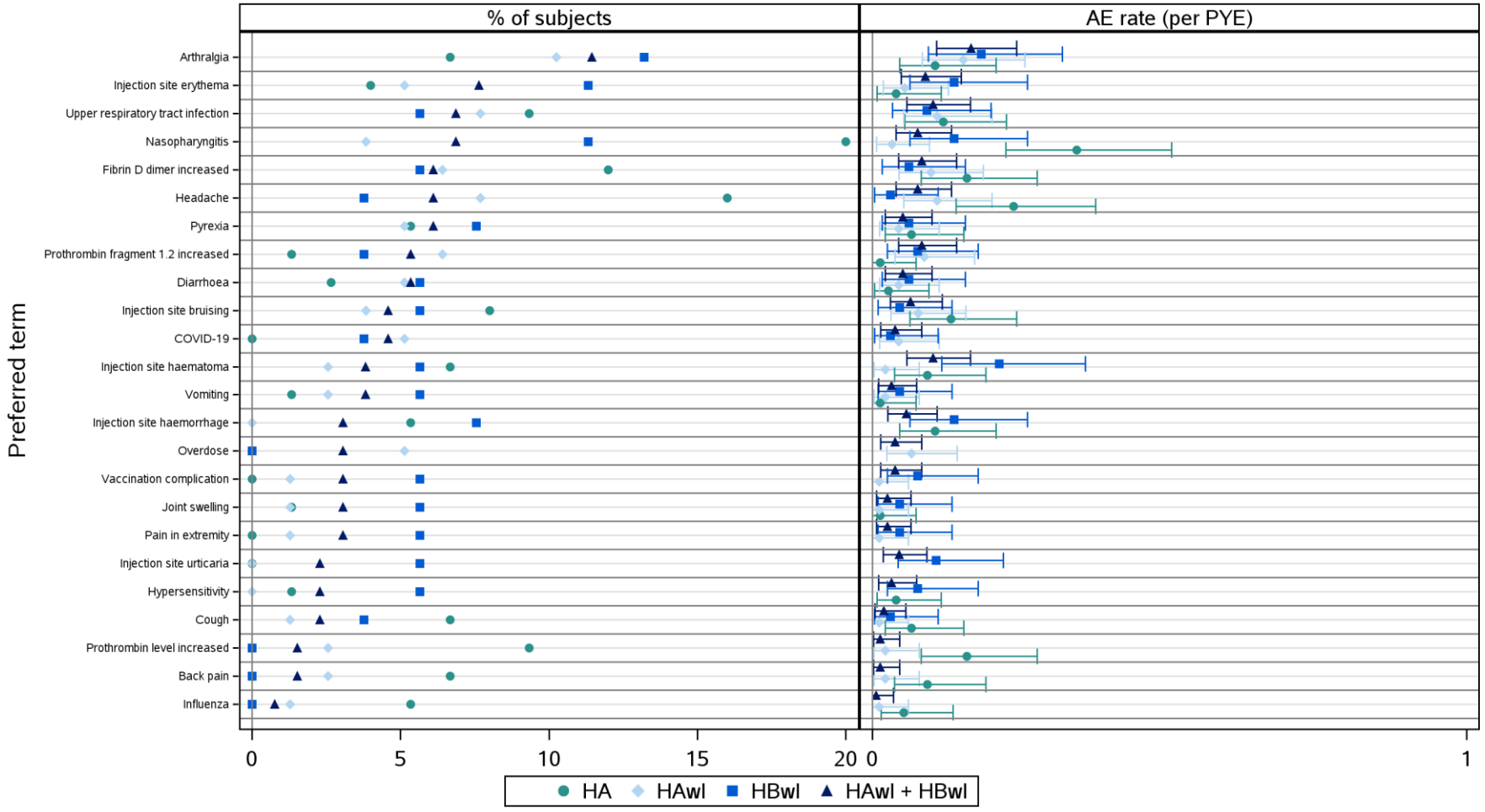


Preferred term	HA	HAwI	HBwI	HAwI + HBwI	Total
Arthralgia	5 (9.3) 0.1	8 (10.3) 0.2	7 (13.2) 0.2	15 (11.5) 0.2	20 (10.8) 0.1
Injection site erythema	3 (5.6) 0.0	4 (5.1) 0.1	6 (11.3) 0.1	10 (7.6) 0.1	13 (7.0) 0.1
Upper respiratory tract infection	7 (13.0) 0.1	6 (7.7) 0.1	3 (5.7) 0.1	9 (6.9) 0.1	16 (8.6) 0.1
Nasopharyngitis	15 (27.8) 0.3	3 (3.8) 0.0	6 (11.3) 0.1	9 (6.9) 0.1	24 (13.0) 0.2
Fibrin D dimer increased	9 (16.7) 0.2	5 (6.4) 0.1	3 (5.7) 0.1	8 (6.1) 0.1	17 (9.2) 0.1
Headache	12 (22.2) 0.2	6 (7.7) 0.1	2 (3.8) 0.0	8 (6.1) 0.1	20 (10.8) 0.1
Pyrexia	4 (7.4) 0.1	4 (5.1) 0.0	4 (7.5) 0.1	8 (6.1) 0.1	12 (6.5) 0.1
Prothrombin fragment 1.2 increased	1 (1.9) 0.0	5 (6.4) 0.1	2 (3.8) 0.1	7 (5.3) 0.1	8 (4.3) 0.1
Diarrhoea	2 (3.7) 0.0	4 (5.1) 0.0	3 (5.7) 0.1	7 (5.3) 0.1	9 (4.9) 0.0
Injection site bruising	6 (11.1) 0.1	3 (3.8) 0.1	3 (5.7) 0.0	6 (4.6) 0.1	12 (6.5) 0.1
COVID-19	0	4 (5.1) 0.0	2 (3.8) 0.0	6 (4.6) 0.0	6 (3.2) 0.0
Injection site haematoma	5 (9.3) 0.1	2 (2.6) 0.0	3 (5.7) 0.2	5 (3.8) 0.1	10 (5.4) 0.1
Vomiting	1 (1.9) 0.0	2 (2.6) 0.0	3 (5.7) 0.0	5 (3.8) 0.0	6 (3.2) 0.0
Injection site haemorrhage	4 (7.4) 0.1	0	4 (7.5) 0.1	4 (3.1) 0.1	8 (4.3) 0.1
Overdose	0	4 (5.1) 0.1	0	4 (3.1) 0.0	4 (2.2) 0.0
Vaccination complication	0	1 (1.3) 0.0	3 (5.7) 0.1	4 (3.1) 0.0	4 (2.2) 0.0
Pharyngitis	3 (5.6) 0.0	3 (3.8) 0.0	1 (1.9) 0.0	4 (3.1) 0.0	7 (3.8) 0.0
Joint swelling	1 (1.9) 0.0	1 (1.3) 0.0	3 (5.7) 0.0	4 (3.1) 0.0	5 (2.7) 0.0
Pain in extremity	0	1 (1.3) 0.0	3 (5.7) 0.0	4 (3.1) 0.0	4 (2.2) 0.0
Injection site urticaria	0	0	3 (5.7) 0.1	3 (2.3) 0.0	3 (1.6) 0.0
Hypersensitivity	1 (1.9) 0.0	0	3 (5.7) 0.1	3 (2.3) 0.0	4 (2.2) 0.0
Myalgia	3 (5.6) 0.1	2 (2.6) 0.0	1 (1.9) 0.0	3 (2.3) 0.0	6 (3.2) 0.0
Cough	5 (9.3) 0.1	1 (1.3) 0.0	2 (3.8) 0.0	3 (2.3) 0.0	8 (4.3) 0.0
Ligament sprain	3 (5.6) 0.1	0	2 (3.8) 0.0	2 (1.5) 0.0	5 (2.7) 0.0
Prothrombin level increased	7 (13.0) 0.2	2 (2.6) 0.0	0	2 (1.5) 0.0	9 (4.9) 0.1
Back pain	5 (9.3) 0.1	2 (2.6) 0.0	0	2 (1.5) 0.0	7 (3.8) 0.0
Dental caries	3 (5.6) 0.1	0	1 (1.9) 0.0	1 (0.8) 0.0	4 (2.2) 0.0
Gastrointestinal infection	3 (5.6) 0.0	1 (1.3) 0.0	0	1 (0.8) 0.0	4 (2.2) 0.0
Influenza	4 (7.4) 0.1	1 (1.3) 0.0	0	1 (0.8) 0.0	5 (2.7) 0.0

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.

nn7415/nn7415-summary/safety_fda_nda_20220527_er
27MAY2022:16:38:49 - f-ae-pt-haemtype-5pct.sas/f-ae-pt-haemtype-5pct.png

7.2.6 Adverse events on concizumab - by preferred term - most frequent (>=5%) - by haemophilia type - summary plot with confidence intervals - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311



HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, AE: adverse event, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1. Confidence intervals are based on a Poission distribution. Sorted by descending frequency of number of subjects for HAwI + HBwI.

nn7415/nn7415-summary/safety_fda_nda_20220527_er
27MAY2022:16:38:42 - f-ae-pt-ci-haemtype-5pct.sas/f-ae-pt-ci-haemtype-5pct.png

7.2.7 Adverse events on concizumab - possibly or probably related to trial product - by system organ class and preferred term - by haemophilia type - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	HA			HAwI			HBwI			HAwI + HBwI			Total		
	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]
N	54			78			53			131			185		
PYE	75.7			91.6			65.6			157.1			232.8		
Total events	27	(50.0)	84 [1.1]	19	(24.4)	73 [0.8]	21	(39.6)	43 [0.7]	40	(30.5)	116 [0.7]	67	(36.2)	200 [0.9]
General disorders and administration site conditions	14	(25.9)	23 [0.3]	9	(11.5)	19 [0.2]	16	(30.2)	27 [0.4]	25	(19.1)	46 [0.3]	39	(21.1)	69 [0.3]
Injection site erythema	3	(5.6)	3 [0.0]	4	(5.1)	5 [0.1]	6	(11.3)	9 [0.1]	10	(7.6)	14 [0.1]	13	(7.0)	17 [0.1]
Injection site bruising	5	(9.3)	9 [0.1]	3	(3.8)	7 [0.1]	1	(1.9)	1 [0.0]	4	(3.1)	8 [0.1]	9	(4.9)	17 [0.1]
Injection site haematoma	2	(3.7)	3 [0.0]	1	(1.3)	1 [0.0]	2	(3.8)	4 [0.1]	3	(2.3)	5 [0.0]	5	(2.7)	8 [0.0]
Injection site pruritus	2	(3.7)	2 [0.0]	2	(2.6)	3 [0.0]	1	(1.9)	1 [0.0]	3	(2.3)	4 [0.0]	5	(2.7)	6 [0.0]
Injection site haemorrhage	3	(5.6)	3 [0.0]	0			1	(1.9)	1 [0.0]	1	(0.8)	1 [0.0]	4	(2.2)	4 [0.0]
Injection site urticaria	0			0			3	(5.7)	7 [0.1]	3	(2.3)	7 [0.0]	3	(1.6)	7 [0.0]
Injection site induration	1	(1.9)	1 [0.0]	1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
Injection site reaction	0			1	(1.3)	1 [0.0]	1	(1.9)	1 [0.0]	2	(1.5)	2 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
Injection site swelling	0			0			2	(3.8)	2 [0.0]	2	(1.5)	2 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
Fatigue	1	(1.9)	1 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	1 [0.0]
Influenza like illness	1	(1.9)	1 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	1 [0.0]
Injection site pain	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Injection site rash	0			0			1	(1.9)	1 [0.0]	1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Investigations	11	(20.4)	38 [0.5]	8	(10.3)	21 [0.2]	4	(7.5)	10 [0.2]	12	(9.2)	31 [0.2]	23	(12.4)	69 [0.3]
Fibrin D dimer increased	9	(16.7)	12 [0.2]	5	(6.4)	9 [0.1]	3	(5.7)	4 [0.1]	8	(6.1)	13 [0.1]	17	(9.2)	25 [0.1]
Prothrombin level increased	7	(13.0)	12 [0.2]	2	(2.6)	2 [0.0]	0			2	(1.5)	2 [0.0]	9	(4.9)	14 [0.1]
Prothrombin fragment 1.2 increased	1	(1.9)	1 [0.0]	5	(6.4)	8 [0.1]	2	(3.8)	5 [0.1]	7	(5.3)	13 [0.1]	8	(4.3)	14 [0.1]
Thrombin-antithrombin III complex increased	2	(3.7)	5 [0.1]	0			0			0			2	(1.1)	5 [0.0]
Blood fibrinogen decreased	1	(1.9)	1 [0.0]	1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
Antithrombin III decreased	1	(1.9)	2 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	2 [0.0]
Aspartate aminotransferase increased	1	(1.9)	1 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	1 [0.0]
Basophil count increased	1	(1.9)	1 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	1 [0.0]
Blood bilirubin increased	1	(1.9)	1 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	1 [0.0]
C-reactive protein increased	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Total column.

Adverse events on concizumab - possibly or probably related to trial product - by system organ class and preferred term - by haemophilia type - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	HA			HAwI			HBwI			HAwI + HBwI			Total		
	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]
Fibrinolysis	0			0			1	(1.9)	1 [0.0]	1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Platelet count decreased	1	(1.9)	1 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	1 [0.0]
Soluble fibrin monomer complex increased	1	(1.9)	1 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	1 [0.0]
Nervous system disorders	2	(3.7)	5 [0.1]	3	(3.8)	19 [0.2]	1	(1.9)	1 [0.0]	4	(3.1)	20 [0.1]	6	(3.2)	25 [0.1]
Headache	2	(3.7)	5 [0.1]	1	(1.3)	1 [0.0]	1	(1.9)	1 [0.0]	2	(1.5)	2 [0.0]	4	(2.2)	7 [0.0]
Migraine	0			1	(1.3)	12 [0.1]	0			1	(0.8)	12 [0.1]	1	(0.5)	12 [0.1]
Migraine with aura	0			1	(1.3)	4 [0.0]	0			1	(0.8)	4 [0.0]	1	(0.5)	4 [0.0]
Aura	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Dizziness	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Musculoskeletal and connective tissue disorders	4	(7.4)	5 [0.1]	2	(2.6)	6 [0.1]	0			2	(1.5)	6 [0.0]	6	(3.2)	11 [0.0]
Myalgia	2	(3.7)	3 [0.0]	0			0			0			2	(1.1)	3 [0.0]
Arthralgia	0			1	(1.3)	4 [0.0]	0			1	(0.8)	4 [0.0]	1	(0.5)	4 [0.0]
Groin pain	1	(1.9)	1 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	1 [0.0]
Haemarthrosis	1	(1.9)	1 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	1 [0.0]
Musculoskeletal stiffness	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Spinal osteoarthritis	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Gastrointestinal disorders	2	(3.7)	2 [0.0]	2	(2.6)	4 [0.0]	1	(1.9)	1 [0.0]	3	(2.3)	5 [0.0]	5	(2.7)	7 [0.0]
Abdominal pain	0			0			1	(1.9)	1 [0.0]	1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Constipation	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Flatulence	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Haematemesis	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Lip discolouration	1	(1.9)	1 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	1 [0.0]
Melaena	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Nausea	1	(1.9)	1 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	1 [0.0]
Immune system disorders	1	(1.9)	3 [0.0]	0			2	(3.8)	2 [0.0]	2	(1.5)	2 [0.0]	3	(1.6)	5 [0.0]
Hypersensitivity	1	(1.9)	3 [0.0]	0			2	(3.8)	2 [0.0]	2	(1.5)	2 [0.0]	3	(1.6)	5 [0.0]
Skin and subcutaneous tissue disorders	1	(1.9)	1 [0.0]	1	(1.3)	2 [0.0]	1	(1.9)	1 [0.0]	2	(1.5)	3 [0.0]	3	(1.6)	4 [0.0]
Pruritus	0			1	(1.3)	2 [0.0]	0			1	(0.8)	2 [0.0]	1	(0.5)	2 [0.0]
Rash maculo-papular	1	(1.9)	1 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	1 [0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Total column.

Adverse events on concizumab - possibly or probably related to trial product - by system organ class and preferred term - by haemophilia type - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	HA			HAwI			HBwI			HAwI + HBwI			Total		
	N (%)	E	[R]	N (%)	E	[R]	N (%)	E	[R]	N (%)	E	[R]	N (%)	E	[R]
Skin haemorrhage	0			0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Eye disorders	1 (1.9)	2	[0.0]	1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	2 (1.1)	3	[0.0]
Conjunctival hyperaemia	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]
Episcleritis	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]
Vitreous floaters	0			1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Injury, poisoning and procedural complications	1 (1.9)	2	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	2	[0.0]
Contusion	1 (1.9)	2	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	2	[0.0]
Blood and lymphatic system disorders	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]
Thrombocytopenia	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]
Cardiac disorders	0			1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Congestive cardiomyopathy	0			1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Infections and infestations	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]
Atypical pneumonia	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]
Renal and urinary disorders	0			0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Renal infarct	0			0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Vascular disorders	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]
Haematoma	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Total column.

7.2.8 Adverse events on concizumab - selected ADRs - by system organ class and preferred term - by haemophilia type - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	HA			HAwI			HBwI			HAwI + HBwI			Total		
	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]
N	54			78			53			131			185		
PYE	75.7			91.6			65.6			157.1			232.8		
Total events	22	(40.7)	44 [0.6]	15	(19.2)	31 [0.3]	22	(41.5)	53 [0.8]	37	(28.2)	84 [0.5]	59	(31.9)	128 [0.5]
General disorders and administration site conditions	18	(33.3)	32 [0.4]	10	(12.8)	21 [0.2]	21	(39.6)	48 [0.7]	31	(23.7)	69 [0.4]	49	(26.5)	101 [0.4]
Injection site erythema	3	(5.6)	3 [0.0]	4	(5.1)	5 [0.1]	6	(11.3)	9 [0.1]	10	(7.6)	14 [0.1]	13	(7.0)	17 [0.1]
Injection site bruising	6	(11.1)	10 [0.1]	3	(3.8)	7 [0.1]	3	(5.7)	3 [0.0]	6	(4.6)	10 [0.1]	12	(6.5)	20 [0.1]
Injection site haematoma	5	(9.3)	7 [0.1]	2	(2.6)	2 [0.0]	3	(5.7)	14 [0.2]	5	(3.8)	16 [0.1]	10	(5.4)	23 [0.1]
Injection site haemorrhage	4	(7.4)	8 [0.1]	0			4	(7.5)	9 [0.1]	4	(3.1)	9 [0.1]	8	(4.3)	17 [0.1]
Injection site pruritus	2	(3.7)	2 [0.0]	2	(2.6)	3 [0.0]	1	(1.9)	1 [0.0]	3	(2.3)	4 [0.0]	5	(2.7)	6 [0.0]
Injection site urticaria	0			0			3	(5.7)	7 [0.1]	3	(2.3)	7 [0.0]	3	(1.6)	7 [0.0]
Injection site swelling	1	(1.9)	1 [0.0]	0			2	(3.8)	2 [0.0]	2	(1.5)	2 [0.0]	3	(1.6)	3 [0.0]
Injection site induration	1	(1.9)	1 [0.0]	1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
Injection site rash	0			1	(1.3)	1 [0.0]	1	(1.9)	1 [0.0]	2	(1.5)	2 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
Injection site reaction	0			1	(1.3)	1 [0.0]	1	(1.9)	1 [0.0]	2	(1.5)	2 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
Injection site hypoaesthesia	0			0			1	(1.9)	1 [0.0]	1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Injection site pain	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Investigations	8	(14.8)	12 [0.2]	7	(9.0)	10 [0.1]	2	(3.8)	5 [0.1]	9	(6.9)	15 [0.1]	17	(9.2)	27 [0.1]
Prothrombin level increased	7	(13.0)	11 [0.1]	2	(2.6)	2 [0.0]	0			2	(1.5)	2 [0.0]	9	(4.9)	13 [0.1]
Prothrombin fragment 1.2 increased	1	(1.9)	1 [0.0]	5	(6.4)	8 [0.1]	2	(3.8)	5 [0.1]	7	(5.3)	13 [0.1]	8	(4.3)	14 [0.1]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Total column.

7.2.9 Serious adverse events on concizumab - overview - by haemophilia type - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	HA		HAwI		HBwI		HAwI + HBwI		Total	
	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]
N	54		78		53		131		185	
PYE	75.7		91.6		65.6		157.1		232.8	
Total events	5 (9.3)	5 [0.1]	6 (7.7)	8 [0.1]	13 (24.5)	19 [0.3]	19 (14.5)	27 [0.2]	24 (13.0)	32 [0.1]
Serious										
Yes	5 (9.3)	5 [0.1]	6 (7.7)	8 [0.1]	13 (24.5)	19 [0.3]	19 (14.5)	27 [0.2]	24 (13.0)	32 [0.1]
No	0		0		0		0		0	
Severity										
Severe	4 (7.4)	4 [0.1]	3 (3.8)	5 [0.1]	9 (17.0)	13 [0.2]	12 (9.2)	18 [0.1]	16 (8.6)	22 [0.1]
Moderate	1 (1.9)	1 [0.0]	2 (2.6)	2 [0.0]	4 (7.5)	5 [0.1]	6 (4.6)	7 [0.0]	7 (3.8)	8 [0.0]
Mild	0		1 (1.3)	1 [0.0]	1 (1.9)	1 [0.0]	2 (1.5)	2 [0.0]	2 (1.1)	2 [0.0]
Relationship to trial product										
Probable	0		2 (2.6)	3 [0.0]	1 (1.9)	1 [0.0]	3 (2.3)	4 [0.0]	3 (1.6)	4 [0.0]
Possible	1 (1.9)	1 [0.0]	2 (2.6)	2 [0.0]	1 (1.9)	1 [0.0]	3 (2.3)	3 [0.0]	4 (2.2)	4 [0.0]
Unlikely	4 (7.4)	4 [0.1]	3 (3.8)	3 [0.0]	11 (20.8)	17 [0.3]	14 (10.7)	20 [0.1]	18 (9.7)	24 [0.1]
Outcome										
Fatal	0		0		2 (3.8)	4 [0.1]	2 (1.5)	4 [0.0]	2 (1.1)	4 [0.0]
Not Recovered	0		0		1 (1.9)	1 [0.0]	1 (0.8)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]
Recovered with sequelae	0		0		1 (1.9)	1 [0.0]	1 (0.8)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]
Recovering	0		0		1 (1.9)	1 [0.0]	1 (0.8)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]
Recovered	5 (9.3)	5 [0.1]	6 (7.7)	8 [0.1]	9 (17.0)	12 [0.2]	15 (11.5)	20 [0.1]	20 (10.8)	25 [0.1]
Unknown	0		0		0		0		0	
Action taken to trial product										
Drug withdrawn	0		0		2 (3.8)	2 [0.0]	2 (1.5)	2 [0.0]	2 (1.1)	2 [0.0]
Drug interrupted	2 (3.7)	2 [0.0]	3 (3.8)	4 [0.0]	2 (3.8)	3 [0.0]	5 (3.8)	7 [0.0]	7 (3.8)	9 [0.0]
Dose reduced	0		0		0		0		0	
Dose increased	0		0		0		0		0	
Dose not changed	3 (5.6)	3 [0.0]	2 (2.6)	3 [0.0]	9 (17.0)	11 [0.2]	11 (8.4)	14 [0.1]	14 (7.6)	17 [0.1]
Unknown	0		0		0		0		0	
N/A	0		1 (1.3)	1 [0.0]	2 (3.8)	3 [0.0]	3 (2.3)	4 [0.0]	3 (1.6)	4 [0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.

7.2.10 Serious adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - by haemophilia type - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	HA			HAwI			HBwI			HAwI + HBwI			Total		
	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]
N	54			78			53			131			185		
PYE	75.7			91.6			65.6			157.1			232.8		
Total events	5	(9.3)	5 [0.1]	6	(7.7)	8 [0.1]	13	(24.5)	19 [0.3]	19	(14.5)	27 [0.2]	24	(13.0)	32 [0.1]
Infections and infestations	2	(3.7)	2 [0.0]	2	(2.6)	2 [0.0]	2	(3.8)	2 [0.0]	4	(3.1)	4 [0.0]	6	(3.2)	6 [0.0]
COVID-19	0			1	(1.3)	1 [0.0]	1	(1.9)	1 [0.0]	2	(1.5)	2 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
Atypical pneumonia	1	(1.9)	1 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	1 [0.0]
Catheter site infection	0			0			1	(1.9)	1 [0.0]	1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Encephalitis	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Gastrointestinal infection	1	(1.9)	1 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	1 [0.0]
Injury, poisoning and procedural complications	1	(1.9)	1 [0.0]	0			3	(5.7)	6 [0.1]	3	(2.3)	6 [0.0]	4	(2.2)	7 [0.0]
Ligament sprain	1	(1.9)	1 [0.0]	0			1	(1.9)	1 [0.0]	1	(0.8)	1 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
Femur fracture	0			0			1	(1.9)	1 [0.0]	1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Hand fracture	0			0			1	(1.9)	1 [0.0]	1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Humerus fracture	0			0			1	(1.9)	1 [0.0]	1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Road traffic accident	0			0			1	(1.9)	1 [0.0]	1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Subdural haemorrhage	0			0			1	(1.9)	1 [0.0]	1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0			0			4	(7.5)	4 [0.1]	4	(3.1)	4 [0.0]	4	(2.2)	4 [0.0]
Muscle haemorrhage	0			0			2	(3.8)	2 [0.0]	2	(1.5)	2 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
Arthropathy	0			0			1	(1.9)	1 [0.0]	1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Haemarthrosis	0			0			1	(1.9)	1 [0.0]	1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Gastrointestinal disorders	1	(1.9)	1 [0.0]	1	(1.3)	2 [0.0]	0			1	(0.8)	2 [0.0]	2	(1.1)	3 [0.0]
Gastrointestinal haemorrhage	1	(1.9)	1 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	1 [0.0]
Haematemesis	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Melaena	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Investigations	0			2	(2.6)	3 [0.0]	0			2	(1.5)	3 [0.0]	2	(1.1)	3 [0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Total column.

Serious adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - by haemophilia type - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	HA			HAwI			HBwI			HAwI + HBwI			Total		
	N (%)	E	[R]	N (%)	E	[R]	N (%)	E	[R]	N (%)	E	[R]	N (%)	E	[R]
Fibrin D dimer increased	0			1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Haemoglobin decreased	0			1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Prothrombin fragment 1.2 increased	0			1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Nervous system disorders	0			1 (1.3)	1	[0.0]	1 (1.9)	1	[0.0]	2 (1.5)	2	[0.0]	2 (1.1)	2	[0.0]
Dizziness	0			1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Loss of consciousness	0			0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (1.9)	1	[0.0]	0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	2 (1.1)	2	[0.0]
Pharyngeal haemorrhage	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]
Sleep apnoea syndrome	0			0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
General disorders and administration site conditions	0			0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Puncture site haemorrhage	0			0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Immune system disorders	0			0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Hypersensitivity	0			0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Renal and urinary disorders	0			0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Renal infarct	0			0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Surgical and medical procedures	0			0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Central venous catheter removal	0			0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Vascular disorders	0			0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Shock haemorrhagic	0			0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Total column.

7.2.11 Severe adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - by haemophilia type - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	HA			HAwI			HBwI			HAwI + HBwI			Total		
	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]
N	54			78			53			131			185		
PYE	75.7			91.6			65.6			157.1			232.8		
Total events	4	(7.4)	4 [0.1]	5	(6.4)	9 [0.1]	10	(18.9)	14 [0.2]	15	(11.5)	23 [0.1]	19	(10.3)	27 [0.1]
Injury, poisoning and procedural complications	1	(1.9)	1 [0.0]	1	(1.3)	1 [0.0]	4	(7.5)	6 [0.1]	5	(3.8)	7 [0.0]	6	(3.2)	8 [0.0]
Ligament sprain	1	(1.9)	1 [0.0]	0			1	(1.9)	1 [0.0]	1	(0.8)	1 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
Femur fracture	0			0			1	(1.9)	1 [0.0]	1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Humerus fracture	0			0			1	(1.9)	1 [0.0]	1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Limb injury	0			0			1	(1.9)	1 [0.0]	1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Road traffic accident	0			0			1	(1.9)	1 [0.0]	1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Shunt thrombosis	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Subdural haemorrhage	0			0			1	(1.9)	1 [0.0]	1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0			1	(1.3)	2 [0.0]	4	(7.5)	4 [0.1]	5	(3.8)	6 [0.0]	5	(2.7)	6 [0.0]
Muscle haemorrhage	0			0			2	(3.8)	2 [0.0]	2	(1.5)	2 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
Arthralgia	0			1	(1.3)	2 [0.0]	0			1	(0.8)	2 [0.0]	1	(0.5)	2 [0.0]
Arthropathy	0			0			1	(1.9)	1 [0.0]	1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Haemarthrosis	0			0			1	(1.9)	1 [0.0]	1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Infections and infestations	1	(1.9)	1 [0.0]	1	(1.3)	1 [0.0]	1	(1.9)	1 [0.0]	2	(1.5)	2 [0.0]	3	(1.6)	3 [0.0]
Atypical pneumonia	1	(1.9)	1 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	1 [0.0]
COVID-19	0			0			1	(1.9)	1 [0.0]	1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Encephalitis	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Gastrointestinal disorders	1	(1.9)	1 [0.0]	1	(1.3)	2 [0.0]	0			1	(0.8)	2 [0.0]	2	(1.1)	3 [0.0]
Gastrointestinal haemorrhage	1	(1.9)	1 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	1 [0.0]
Haematemesis	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Melaena	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Investigations	0			1	(1.3)	2 [0.0]	0			1	(0.8)	2 [0.0]	1	(0.5)	2 [0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Total column.

Severe adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - by haemophilia type - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	HA			HAwI			HBwI			HAwI + HBwI			Total		
	N (%)	E	[R]	N (%)	E	[R]	N (%)	E	[R]	N (%)	E	[R]	N (%)	E	[R]
Fibrin D dimer increased	0			1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Prothrombin fragment 1.2 increased	0			1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
General disorders and administration site conditions	0			0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Puncture site haemorrhage	0			0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Immune system disorders	0			0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Hypersensitivity	0			0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Nervous system disorders	0			1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Migraine	0			1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Renal and urinary disorders	0			0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Renal infarct	0			0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]
Pharyngeal haemorrhage	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Total column.

7.2.12 Moderate adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - by haemophilia type - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	HA			HAwI			HBwI			HAwI + HBwI			Total		
	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]
N	54			78			53			131			185		
PYE	75.7			91.6			65.6			157.1			232.8		
Total events	18	(33.3)	59 [0.8]	17	(21.8)	55 [0.6]	17	(32.1)	33 [0.5]	34	(26.0)	88 [0.6]	52	(28.1)	147 [0.6]
Infections and infestations	7	(13.0)	12 [0.2]	6	(7.7)	8 [0.1]	4	(7.5)	4 [0.1]	10	(7.6)	12 [0.1]	17	(9.2)	24 [0.1]
Pharyngitis	2	(3.7)	2 [0.0]	0			1	(1.9)	1 [0.0]	1	(0.8)	1 [0.0]	3	(1.6)	3 [0.0]
Nasopharyngitis	2	(3.7)	3 [0.0]	0			0			0			2	(1.1)	3 [0.0]
Rhinitis	1	(1.9)	1 [0.0]	1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
COVID-19	0			0			1	(1.9)	1 [0.0]	1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Catheter site infection	0			0			1	(1.9)	1 [0.0]	1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Cellulitis	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Fungal infection	1	(1.9)	1 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	1 [0.0]
Gastroenteritis norovirus	1	(1.9)	1 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	1 [0.0]
Gastroenteritis viral	1	(1.9)	1 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	1 [0.0]
Gastrointestinal infection	1	(1.9)	1 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	1 [0.0]
Gingivitis	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Hordeolum	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Lower respiratory tract infection	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Otitis externa	1	(1.9)	1 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	1 [0.0]
Pulpitis dental	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Pyoderma	1	(1.9)	1 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	1 [0.0]
Respiratory tract infection	0			0			1	(1.9)	1 [0.0]	1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Skin infection	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Tonsillitis	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Musculoskeletal and connective tissue disorders	5	(9.3)	7 [0.1]	6	(7.7)	7 [0.1]	6	(11.3)	7 [0.1]	12	(9.2)	14 [0.1]	17	(9.2)	21 [0.1]
Arthralgia	1	(1.9)	3 [0.0]	2	(2.6)	2 [0.0]	0			2	(1.5)	2 [0.0]	3	(1.6)	5 [0.0]
Joint swelling	0			0			3	(5.7)	3 [0.0]	3	(2.3)	3 [0.0]	3	(1.6)	3 [0.0]
Arthritis	0			1	(1.3)	2 [0.0]	0			1	(0.8)	2 [0.0]	1	(0.5)	2 [0.0]
Arthropathy	0			0			1	(1.9)	1 [0.0]	1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Bursitis	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Total column.

Moderate adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - by haemophilia type - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	HA			HAwI			HBwI			HAwI + HBwI			Total		
	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]
Groin pain	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Haemarthrosis	1	(1.9)	1 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	1 [0.0]
Haemophilic arthropathy	0			0			1	(1.9)	1 [0.0]	1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Muscle atrophy	0			0			1	(1.9)	1 [0.0]	1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Muscle tightness	1	(1.9)	1 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	1 [0.0]
Musculoskeletal stiffness	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Myalgia	1	(1.9)	1 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	1 [0.0]
Pain in extremity	0			0			1	(1.9)	1 [0.0]	1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Synovitis	1	(1.9)	1 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	1 [0.0]
Gastrointestinal disorders	5	(9.3)	7 [0.1]	6	(7.7)	11 [0.1]	3	(5.7)	4 [0.1]	9	(6.9)	15 [0.1]	14	(7.6)	22 [0.1]
Constipation	0			1	(1.3)	1 [0.0]	1	(1.9)	1 [0.0]	2	(1.5)	2 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
Diarrhoea	0			1	(1.3)	1 [0.0]	1	(1.9)	1 [0.0]	2	(1.5)	2 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
Gastrooesophageal reflux disease	1	(1.9)	1 [0.0]	1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
Dysphagia	0			1	(1.3)	2 [0.0]	0			1	(0.8)	2 [0.0]	1	(0.5)	2 [0.0]
Haemorrhoids thrombosed	1	(1.9)	2 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	2 [0.0]
Toothache	0			1	(1.3)	2 [0.0]	0			1	(0.8)	2 [0.0]	1	(0.5)	2 [0.0]
Abdominal pain	1	(1.9)	1 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	1 [0.0]
Anal fistula	1	(1.9)	1 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	1 [0.0]
Chronic gastritis	1	(1.9)	1 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	1 [0.0]
Dental caries	0			0			1	(1.9)	1 [0.0]	1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Dyspepsia	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Flatulence	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Haemorrhoids	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Lip discolouration	1	(1.9)	1 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	1 [0.0]
Nausea	0			0			1	(1.9)	1 [0.0]	1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Vomiting	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Investigations	2	(3.7)	5 [0.1]	3	(3.8)	8 [0.1]	2	(3.8)	2 [0.0]	5	(3.8)	10 [0.1]	7	(3.8)	15 [0.1]
Fibrin D dimer increased	2	(3.7)	3 [0.0]	2	(2.6)	3 [0.0]	0			2	(1.5)	3 [0.0]	4	(2.2)	6 [0.0]
Prothrombin fragment 1.2 increased	0			2	(2.6)	4 [0.0]	1	(1.9)	1 [0.0]	3	(2.3)	5 [0.0]	3	(1.6)	5 [0.0]
Prothrombin level increased	1	(1.9)	2 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	2 [0.0]
Haemoglobin decreased	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Liver function test decreased	0			0			1	(1.9)	1 [0.0]	1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Total column.

Moderate adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - by haemophilia type - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	HA			HAwI			HBwI			HAwI + HBwI			Total		
	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]
General disorders and administration site conditions	3	(5.6)	5 [0.1]	2	(2.6)	3 [0.0]	2	(3.8)	2 [0.0]	4	(3.1)	5 [0.0]	7	(3.8)	10 [0.0]
Injection site haematoma	1	(1.9)	2 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	2 [0.0]
Chest pain	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Exercise tolerance decreased	1	(1.9)	1 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	1 [0.0]
Injection site haemorrhage	1	(1.9)	1 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	1 [0.0]
Injection site pruritus	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Injection site rash	0			0			1	(1.9)	1 [0.0]	1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Injection site reaction	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Mucosal disorder	1	(1.9)	1 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	1 [0.0]
Peripheral swelling	0			0			1	(1.9)	1 [0.0]	1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Skin and subcutaneous tissue disorders	4	(7.4)	6 [0.1]	2	(2.6)	2 [0.0]	1	(1.9)	1 [0.0]	3	(2.3)	3 [0.0]	7	(3.8)	9 [0.0]
Urticaria	1	(1.9)	1 [0.0]	0			1	(1.9)	1 [0.0]	1	(0.8)	1 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
Alopecia	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Angioedema	1	(1.9)	1 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	1 [0.0]
Ecchymosis	1	(1.9)	1 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	1 [0.0]
Eczema	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Intertrigo	1	(1.9)	1 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	1 [0.0]
Pruritus	1	(1.9)	1 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	1 [0.0]
Skin exfoliation	1	(1.9)	1 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	1 [0.0]
Injury, poisoning and procedural complications	3	(5.6)	3 [0.0]	2	(2.6)	3 [0.0]	2	(3.8)	2 [0.0]	4	(3.1)	5 [0.0]	7	(3.8)	8 [0.0]
Contusion	1	(1.9)	1 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	1 [0.0]
Fall	0			0			1	(1.9)	1 [0.0]	1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Hand fracture	0			0			1	(1.9)	1 [0.0]	1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Patella fracture	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Radius fracture	1	(1.9)	1 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	1 [0.0]
Rib fracture	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Skin injury	1	(1.9)	1 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	1 [0.0]
Tooth fracture	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Nervous system disorders	1	(1.9)	1 [0.0]	3	(3.8)	8 [0.1]	2	(3.8)	2 [0.0]	5	(3.8)	10 [0.1]	6	(3.2)	11 [0.0]
Migraine	0			1	(1.3)	4 [0.0]	0			1	(0.8)	4 [0.0]	1	(0.5)	4 [0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Total column.

Moderate adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - by haemophilia type - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	HA			HAwI			HBwI			HAwI + HBwI			Total		
	N (%)	E	[R]	N (%)	E	[R]	N (%)	E	[R]	N (%)	E	[R]	N (%)	E	[R]
Carpal tunnel syndrome	0			1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Dizziness	0			1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Epilepsy	0			0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Headache	0			1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Loss of consciousness	0			0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Migraine with aura	0			1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Presyncope	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	4 (7.4)	7	[0.1]	0			0			0			4 (2.2)	7	[0.0]
Cough	2 (3.7)	2	[0.0]	0			0			0			2 (1.1)	2	[0.0]
Oropharyngeal pain	1 (1.9)	2	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	2	[0.0]
Catarrh	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]
Nasal congestion	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]
Rhinorrhoea	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]
Renal and urinary disorders	2 (3.7)	3	[0.0]	0			2 (3.8)	2	[0.0]	2 (1.5)	2	[0.0]	4 (2.2)	5	[0.0]
Calculus urinary	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]
Crystalluria	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]
Dysuria	0			0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Haematuria	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]
Renal colic	0			0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Vascular disorders	1 (1.9)	1	[0.0]	0			3 (5.7)	3	[0.0]	3 (2.3)	3	[0.0]	4 (2.2)	4	[0.0]
Hypertension	1 (1.9)	1	[0.0]	0			2 (3.8)	2	[0.0]	2 (1.5)	2	[0.0]	3 (1.6)	3	[0.0]
Shock haemorrhagic	0			0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Cardiac disorders	0			2 (2.6)	3	[0.0]	0			2 (1.5)	3	[0.0]	2 (1.1)	3	[0.0]
Congestive cardiomyopathy	0			1 (1.3)	2	[0.0]	0			1 (0.8)	2	[0.0]	1 (0.5)	2	[0.0]
Tachycardia	0			1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Eye disorders	1 (1.9)	1	[0.0]	1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	2 (1.1)	2	[0.0]
Episcleritis	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]
Visual field defect	0			1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Total column.

Moderate adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - by haemophilia type - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	HA			HAwI			HBwI			HAwI + HBwI			Total		
	N (%)	E	[R]	N (%)	E	[R]	N (%)	E	[R]	N (%)	E	[R]	N (%)	E	[R]
Blood and lymphatic system disorders	0			1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Blood loss anaemia	0			1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Ear and labyrinth disorders	0			0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Deafness	0			0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Immune system disorders	0			0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Hypersensitivity	0			0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Metabolism and nutrition disorders	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]
Type 2 diabetes mellitus	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]
Psychiatric disorders	0			0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Insomnia	0			0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Surgical and medical procedures	0			0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Central venous catheter removal	0			0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Total column.

7.2.13 Mild adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - by haemophilia type - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	HA			HAwI			HBwI			HAwI + HBwI			Total		
	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]
N	54			78			53			131			185		
PYE	75.7			91.6			65.6			157.1			232.8		
Total events	47	(87.0)	282 [3.7]	47	(60.3)	198 [2.2]	31	(58.5)	178 [2.7]	78	(59.5)	376 [2.4]	125	(67.6)	658 [2.8]
Infections and infestations	28	(51.9)	54 [0.7]	21	(26.9)	40 [0.4]	15	(28.3)	27 [0.4]	36	(27.5)	67 [0.4]	64	(34.6)	121 [0.5]
Nasopharyngitis	15	(27.8)	23 [0.3]	3	(3.8)	3 [0.0]	6	(11.3)	9 [0.1]	9	(6.9)	12 [0.1]	24	(13.0)	35 [0.2]
Upper respiratory tract infection	7	(13.0)	9 [0.1]	6	(7.7)	10 [0.1]	3	(5.7)	6 [0.1]	9	(6.9)	16 [0.1]	16	(8.6)	25 [0.1]
Influenza	4	(7.4)	4 [0.1]	1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	5	(2.7)	5 [0.0]
Pharyngitis	1	(1.9)	1 [0.0]	3	(3.8)	4 [0.0]	0			3	(2.3)	4 [0.0]	4	(2.2)	5 [0.0]
COVID-19	0			4	(5.1)	4 [0.0]	0			4	(3.1)	4 [0.0]	4	(2.2)	4 [0.0]
Gastroenteritis	0			1	(1.3)	1 [0.0]	2	(3.8)	3 [0.0]	3	(2.3)	4 [0.0]	3	(1.6)	4 [0.0]
Rhinitis	1	(1.9)	1 [0.0]	1	(1.3)	2 [0.0]	1	(1.9)	1 [0.0]	2	(1.5)	3 [0.0]	3	(1.6)	4 [0.0]
Gastroenteritis viral	1	(1.9)	1 [0.0]	0			2	(3.8)	2 [0.0]	2	(1.5)	2 [0.0]	3	(1.6)	3 [0.0]
Gastrointestinal infection	2	(3.7)	2 [0.0]	1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	3	(1.6)	3 [0.0]
Periodontitis	2	(3.7)	2 [0.0]	0			1	(1.9)	1 [0.0]	1	(0.8)	1 [0.0]	3	(1.6)	3 [0.0]
Urinary tract infection	1	(1.9)	1 [0.0]	1	(1.3)	1 [0.0]	1	(1.9)	1 [0.0]	2	(1.5)	2 [0.0]	3	(1.6)	3 [0.0]
Viral upper respiratory tract infection	1	(1.9)	1 [0.0]	1	(1.3)	1 [0.0]	1	(1.9)	1 [0.0]	2	(1.5)	2 [0.0]	3	(1.6)	3 [0.0]
Localised infection	0			2	(2.6)	2 [0.0]	0			2	(1.5)	2 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
Respiratory tract infection	1	(1.9)	1 [0.0]	1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
Sinusitis	0			2	(2.6)	2 [0.0]	0			2	(1.5)	2 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
Tooth abscess	2	(3.7)	2 [0.0]	0			0			0			2	(1.1)	2 [0.0]
Respiratory tract infection viral	0			1	(1.3)	2 [0.0]	0			1	(0.8)	2 [0.0]	1	(0.5)	2 [0.0]
Bronchitis	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Chronic tonsillitis	1	(1.9)	1 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	1 [0.0]
Conjunctivitis	1	(1.9)	1 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	1 [0.0]
Ear infection	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Fungal skin infection	1	(1.9)	1 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	1 [0.0]
Gastroenteritis bacterial	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Gingivitis	1	(1.9)	1 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	1 [0.0]
Haematoma infection	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Laryngitis	1	(1.9)	1 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	1 [0.0]
Oral herpes	0			0			1	(1.9)	1 [0.0]	1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Total column.

Mild adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - by haemophilia type - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	HA			HAwI			HBwI			HAwI + HBwI			Total		
	N (%)	E	[R]	N (%)	E	[R]	N (%)	E	[R]	N (%)	E	[R]	N (%)	E	[R]
Pneumonia	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]
Postoperative wound infection	0			0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Pulpitis dental	0			0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Tonsillitis	0			1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
General disorders and administration site conditions	22 (40.7)	43	[0.6]	17 (21.8)	29	[0.3]	24 (45.3)	56	[0.9]	41 (31.3)	85	[0.5]	63 (34.1)	128	[0.5]
Injection site erythema	3 (5.6)	3	[0.0]	4 (5.1)	5	[0.1]	6 (11.3)	9	[0.1]	10 (7.6)	14	[0.1]	13 (7.0)	17	[0.1]
Injection site bruising	6 (11.1)	10	[0.1]	3 (3.8)	7	[0.1]	3 (5.7)	3	[0.0]	6 (4.6)	10	[0.1]	12 (6.5)	20	[0.1]
Pyrexia	4 (7.4)	5	[0.1]	4 (5.1)	4	[0.0]	4 (7.5)	4	[0.1]	8 (6.1)	8	[0.1]	12 (6.5)	13	[0.1]
Injection site haematoma	4 (7.4)	5	[0.1]	2 (2.6)	2	[0.0]	3 (5.7)	14	[0.2]	5 (3.8)	16	[0.1]	9 (4.9)	21	[0.1]
Injection site haemorrhage	3 (5.6)	7	[0.1]	0			4 (7.5)	9	[0.1]	4 (3.1)	9	[0.1]	7 (3.8)	16	[0.1]
Injection site pruritus	2 (3.7)	2	[0.0]	2 (2.6)	2	[0.0]	1 (1.9)	1	[0.0]	3 (2.3)	3	[0.0]	5 (2.7)	5	[0.0]
Injection site urticaria	0			0			3 (5.7)	7	[0.1]	3 (2.3)	7	[0.0]	3 (1.6)	7	[0.0]
Fatigue	2 (3.7)	2	[0.0]	1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	3 (1.6)	3	[0.0]
Injection site swelling	1 (1.9)	1	[0.0]	0			2 (3.8)	2	[0.0]	2 (1.5)	2	[0.0]	3 (1.6)	3	[0.0]
Influenza like illness	2 (3.7)	2	[0.0]	0			0			0			2 (1.1)	2	[0.0]
Injection site induration	1 (1.9)	1	[0.0]	1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	2 (1.1)	2	[0.0]
Oedema peripheral	0			0			2 (3.8)	2	[0.0]	2 (1.5)	2	[0.0]	2 (1.1)	2	[0.0]
Vaccination site pain	0			0			2 (3.8)	2	[0.0]	2 (1.5)	2	[0.0]	2 (1.1)	2	[0.0]
Asthenia	0			0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Chest pain	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]
Chills	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]
Face oedema	0			1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Facial pain	0			1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
General physical health deterioration	0			1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Granuloma	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]
Hunger	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]
Inflammation	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]
Injection site hypoaesthesia	0			0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Injection site pain	0			1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Injection site rash	0			1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Injection site reaction	0			0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Pain	0			1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Peripheral swelling	0			1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Total column.

Mild adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - by haemophilia type - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	HA				HAwI				HBwI				HAwI + HBwI				Total			
	N	(%)	E	[R]	N	(%)	E	[R]	N	(%)	E	[R]	N	(%)	E	[R]	N	(%)	E	[R]
Musculoskeletal and connective tissue disorders	17	(31.5)	39	[0.5]	14	(17.9)	25	[0.3]	15	(28.3)	27	[0.4]	29	(22.1)	52	[0.3]	46	(24.9)	91	[0.4]
Arthralgia	5	(9.3)	5	[0.1]	7	(9.0)	10	[0.1]	7	(13.2)	12	[0.2]	14	(10.7)	22	[0.1]	19	(10.3)	27	[0.1]
Back pain	5	(9.3)	7	[0.1]	2	(2.6)	2	[0.0]	0				2	(1.5)	2	[0.0]	7	(3.8)	9	[0.0]
Myalgia	2	(3.7)	4	[0.1]	2	(2.6)	2	[0.0]	1	(1.9)	1	[0.0]	3	(2.3)	3	[0.0]	5	(2.7)	7	[0.0]
Neck pain	2	(3.7)	9	[0.1]	1	(1.3)	1	[0.0]	0				1	(0.8)	1	[0.0]	3	(1.6)	10	[0.0]
Musculoskeletal chest pain	2	(3.7)	3	[0.0]	0				1	(1.9)	1	[0.0]	1	(0.8)	1	[0.0]	3	(1.6)	4	[0.0]
Pain in extremity	0				1	(1.3)	1	[0.0]	2	(3.8)	2	[0.0]	3	(2.3)	3	[0.0]	3	(1.6)	3	[0.0]
Groin pain	2	(3.7)	3	[0.0]	0				0				0				2	(1.1)	3	[0.0]
Haemophilic arthropathy	2	(3.7)	3	[0.0]	0				0				0				2	(1.1)	3	[0.0]
Osteoporosis	0				0				2	(3.8)	3	[0.0]	2	(1.5)	3	[0.0]	2	(1.1)	3	[0.0]
Tendonitis	0				2	(2.6)	3	[0.0]	0				2	(1.5)	3	[0.0]	2	(1.1)	3	[0.0]
Joint swelling	1	(1.9)	1	[0.0]	1	(1.3)	1	[0.0]	0				1	(0.8)	1	[0.0]	2	(1.1)	2	[0.0]
Musculoskeletal stiffness	1	(1.9)	1	[0.0]	1	(1.3)	1	[0.0]	0				1	(0.8)	1	[0.0]	2	(1.1)	2	[0.0]
Osteoarthritis	0				2	(2.6)	2	[0.0]	0				2	(1.5)	2	[0.0]	2	(1.1)	2	[0.0]
Synovitis	1	(1.9)	1	[0.0]	0				1	(1.9)	1	[0.0]	1	(0.8)	1	[0.0]	2	(1.1)	2	[0.0]
Arthritis	0				0				1	(1.9)	1	[0.0]	1	(0.8)	1	[0.0]	1	(0.5)	1	[0.0]
Arthropathy	1	(1.9)	1	[0.0]	0				0				0				1	(0.5)	1	[0.0]
Bone pain	0				0				1	(1.9)	1	[0.0]	1	(0.8)	1	[0.0]	1	(0.5)	1	[0.0]
Joint range of motion decreased	0				1	(1.3)	1	[0.0]	0				1	(0.8)	1	[0.0]	1	(0.5)	1	[0.0]
Muscle contracture	0				0				1	(1.9)	1	[0.0]	1	(0.8)	1	[0.0]	1	(0.5)	1	[0.0]
Muscle spasms	1	(1.9)	1	[0.0]	0				0				0				1	(0.5)	1	[0.0]
Periarthritis	0				0				1	(1.9)	1	[0.0]	1	(0.8)	1	[0.0]	1	(0.5)	1	[0.0]
Scoliosis	0				0				1	(1.9)	1	[0.0]	1	(0.8)	1	[0.0]	1	(0.5)	1	[0.0]
Spinal osteoarthritis	0				1	(1.3)	1	[0.0]	0				1	(0.8)	1	[0.0]	1	(0.5)	1	[0.0]
Synovial cyst	0				0				1	(1.9)	1	[0.0]	1	(0.8)	1	[0.0]	1	(0.5)	1	[0.0]
Tendon calcification	0				0				1	(1.9)	1	[0.0]	1	(0.8)	1	[0.0]	1	(0.5)	1	[0.0]
Injury, poisoning and procedural complications	16	(29.6)	31	[0.4]	11	(14.1)	14	[0.2]	6	(11.3)	8	[0.1]	17	(13.0)	22	[0.1]	33	(17.8)	53	[0.2]
Overdose	0				4	(5.1)	6	[0.1]	0				4	(3.1)	6	[0.0]	4	(2.2)	6	[0.0]
Vaccination complication	0				1	(1.3)	1	[0.0]	3	(5.7)	5	[0.1]	4	(3.1)	6	[0.0]	4	(2.2)	6	[0.0]
Fall	2	(3.7)	2	[0.0]	2	(2.6)	2	[0.0]	0				2	(1.5)	2	[0.0]	4	(2.2)	4	[0.0]
Contusion	2	(3.7)	10	[0.1]	0				1	(1.9)	1	[0.0]	1	(0.8)	1	[0.0]	3	(1.6)	11	[0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Total column.

Mild adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - by haemophilia type - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	HA			HAwI			HBwI			HAwI + HBwI			Total		
	N (%)	E	[R]	N (%)	E	[R]	N (%)	E	[R]	N (%)	E	[R]	N (%)	E	[R]
Ligament sprain	2 (3.7)	3	[0.0]	0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	3 (1.6)	4	[0.0]
Joint injury	1 (1.9)	1	[0.0]	1 (1.3)	1	[0.0]	1 (1.9)	1	[0.0]	2 (1.5)	2	[0.0]	3 (1.6)	3	[0.0]
Limb injury	2 (3.7)	3	[0.0]	0			0			0			2 (1.1)	3	[0.0]
Post-traumatic pain	1 (1.9)	1	[0.0]	1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	2 (1.1)	2	[0.0]
Skin laceration	1 (1.9)	3	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	3	[0.0]
Tooth fracture	1 (1.9)	2	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	2	[0.0]
Animal bite	0			1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Incorrect dose administered	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]
Muscle injury	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]
Muscle rupture	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]
Post procedural discomfort	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]
Post procedural haematoma	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]
Post-traumatic neck syndrome	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]
Shunt thrombosis	0			1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Underdose	0			1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Investigations	13 (24.1)	38	[0.5]	9 (11.5)	20	[0.2]	6 (11.3)	13	[0.2]	15 (11.5)	33	[0.2]	28 (15.1)	71	[0.3]
Fibrin D dimer increased	7 (13.0)	9	[0.1]	3 (3.8)	5	[0.1]	3 (5.7)	4	[0.1]	6 (4.6)	9	[0.1]	13 (7.0)	18	[0.1]
Prothrombin level increased	6 (11.1)	10	[0.1]	2 (2.6)	2	[0.0]	0			2 (1.5)	2	[0.0]	8 (4.3)	12	[0.1]
Prothrombin fragment 1.2 increased	1 (1.9)	1	[0.0]	3 (3.8)	3	[0.0]	2 (3.8)	4	[0.1]	5 (3.8)	7	[0.0]	6 (3.2)	8	[0.0]
C-reactive protein increased	1 (1.9)	1	[0.0]	2 (2.6)	2	[0.0]	0			2 (1.5)	2	[0.0]	3 (1.6)	3	[0.0]
Thrombin-antithrombin III complex increased	2 (3.7)	5	[0.1]	0			0			0			2 (1.1)	5	[0.0]
Blood fibrinogen decreased	1 (1.9)	1	[0.0]	1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	2 (1.1)	2	[0.0]
Hepatic enzyme increased	1 (1.9)	1	[0.0]	0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	2 (1.1)	2	[0.0]
Antithrombin III decreased	1 (1.9)	2	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	2	[0.0]
Platelet count increased	0			1 (1.3)	2	[0.0]	0			1 (0.8)	2	[0.0]	1 (0.5)	2	[0.0]
Activated partial thromboplastin time prolonged	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]
Alanine aminotransferase increased	0			0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Aspartate aminotransferase increased	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]
Basophil count increased	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]
Blood bilirubin increased	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]
Blood creatinine increased	0			1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Blood pressure diastolic increased	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Total column.

Mild adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - by haemophilia type - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	HA			HAwI			HBwI			HAwI + HBwI			Total		
	N (%)	E	[R]	N (%)	E	[R]	N (%)	E	[R]	N (%)	E	[R]	N (%)	E	[R]
Eosinophil count increased	0			0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Fibrinolysis	0			0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Glomerular filtration rate decreased	0			1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Intraocular pressure increased	0			1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Lipoprotein increased	0			0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Platelet count decreased	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]
SARS-CoV-2 test positive	0			1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Soluble fibrin monomer complex increased	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]
Vitamin D decreased	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]
Weight decreased	0			1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Gastrointestinal disorders	13 (24.1)	21	[0.3]	7 (9.0)	9	[0.1]	8 (15.1)	17	[0.3]	15 (11.5)	26	[0.2]	28 (15.1)	47	[0.2]
Diarrhoea	2 (3.7)	2	[0.0]	3 (3.8)	3	[0.0]	2 (3.8)	3	[0.0]	5 (3.8)	6	[0.0]	7 (3.8)	8	[0.0]
Vomiting	1 (1.9)	1	[0.0]	1 (1.3)	1	[0.0]	3 (5.7)	3	[0.0]	4 (3.1)	4	[0.0]	5 (2.7)	5	[0.0]
Dental caries	3 (5.6)	6	[0.1]	0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	4 (2.2)	7	[0.0]
Toothache	2 (3.7)	2	[0.0]	1 (1.3)	1	[0.0]	1 (1.9)	1	[0.0]	2 (1.5)	2	[0.0]	4 (2.2)	4	[0.0]
Abdominal pain	1 (1.9)	2	[0.0]	0			2 (3.8)	2	[0.0]	2 (1.5)	2	[0.0]	3 (1.6)	4	[0.0]
Gastritis	0			2 (2.6)	3	[0.0]	0			2 (1.5)	3	[0.0]	2 (1.1)	3	[0.0]
Abdominal pain lower	1 (1.9)	1	[0.0]	0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	2 (1.1)	2	[0.0]
Constipation	1 (1.9)	1	[0.0]	0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	2 (1.1)	2	[0.0]
Gastric polyps	1 (1.9)	1	[0.0]	0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	2 (1.1)	2	[0.0]
Nausea	1 (1.9)	1	[0.0]	0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	2 (1.1)	2	[0.0]
Breath odour	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]
Chronic gastritis	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]
Dysphagia	0			0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Food poisoning	0			0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Haemorrhoids thrombosed	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]
Lip swelling	0			1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Mallory-Weiss syndrome	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]
Oral mucosal blistering	0			0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Nervous system disorders	14 (25.9)	22	[0.3]	9 (11.5)	25	[0.3]	2 (3.8)	2	[0.0]	11 (8.4)	27	[0.2]	25 (13.5)	49	[0.2]
Headache	12 (22.2)	18	[0.2]	6 (7.7)	9	[0.1]	2 (3.8)	2	[0.0]	8 (6.1)	11	[0.1]	20 (10.8)	29	[0.1]
Hypoaesthesia	1 (1.9)	2	[0.0]	1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	2 (1.1)	3	[0.0]
Migraine	0			1 (1.3)	7	[0.1]	0			1 (0.8)	7	[0.0]	1 (0.5)	7	[0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Total column.

Mild adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - by haemophilia type - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	HA			HAwI			HBwI			HAwI + HBwI			Total		
	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]
Migraine with aura	0			1	(1.3)	3 [0.0]	0			1	(0.8)	3 [0.0]	1	(0.5)	3 [0.0]
Aura	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Cervicobrachial syndrome	1	(1.9)	1 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	1 [0.0]
Disturbance in attention	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Paraesthesia	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Presyncope	1	(1.9)	1 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	1 [0.0]
Radiculopathy	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Seizure	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Skin and subcutaneous tissue disorders	9	(16.7)	11 [0.1]	3	(3.8)	4 [0.0]	6	(11.3)	9 [0.1]	9	(6.9)	13 [0.1]	18	(9.7)	24 [0.1]
Dry skin	0			1	(1.3)	1 [0.0]	2	(3.8)	2 [0.0]	3	(2.3)	3 [0.0]	3	(1.6)	3 [0.0]
Pruritus	1	(1.9)	1 [0.0]	1	(1.3)	2 [0.0]	0			1	(0.8)	2 [0.0]	2	(1.1)	3 [0.0]
Eczema	1	(1.9)	1 [0.0]	0			1	(1.9)	1 [0.0]	1	(0.8)	1 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
Rash	1	(1.9)	1 [0.0]	0			1	(1.9)	1 [0.0]	1	(0.8)	1 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
Dermatitis contact	0			0			1	(1.9)	2 [0.0]	1	(0.8)	2 [0.0]	1	(0.5)	2 [0.0]
Hyperkeratosis	1	(1.9)	2 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	2 [0.0]
Rash maculo-papular	1	(1.9)	2 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	2 [0.0]
Blister	1	(1.9)	1 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	1 [0.0]
Ecchymosis	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Eczema nummular	1	(1.9)	1 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	1 [0.0]
Erythema	1	(1.9)	1 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	1 [0.0]
Penile ulceration	1	(1.9)	1 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	1 [0.0]
Skin haemorrhage	0			0			1	(1.9)	1 [0.0]	1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Skin ulcer	0			0			1	(1.9)	1 [0.0]	1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Urticaria	0			0			1	(1.9)	1 [0.0]	1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	5	(9.3)	7 [0.1]	6	(7.7)	9 [0.1]	5	(9.4)	7 [0.1]	11	(8.4)	16 [0.1]	16	(8.6)	23 [0.1]
Cough	3	(5.6)	3 [0.0]	1	(1.3)	1 [0.0]	2	(3.8)	2 [0.0]	3	(2.3)	3 [0.0]	6	(3.2)	6 [0.0]
Oropharyngeal pain	2	(3.7)	3 [0.0]	1	(1.3)	1 [0.0]	1	(1.9)	2 [0.0]	2	(1.5)	3 [0.0]	4	(2.2)	6 [0.0]
Nasal congestion	0			1	(1.3)	1 [0.0]	1	(1.9)	1 [0.0]	2	(1.5)	2 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
Nasal septum deviation	0			2	(2.6)	2 [0.0]	0			2	(1.5)	2 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
Catarrh	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Haemoptysis	1	(1.9)	1 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	1 [0.0]
Nasal obstruction	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Total column.

Mild adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - by haemophilia type - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	HA			HAwI			HBwI			HAwI + HBwI			Total		
	N (%)	E	[R]	N (%)	E	[R]	N (%)	E	[R]	N (%)	E	[R]	N (%)	E	[R]
Respiratory disorder	0			1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Rhinitis allergic	0			0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Rhinorrhoea	0			1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Sleep apnoea syndrome	0			0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Metabolism and nutrition disorders	2 (3.7)	2	[0.0]	2 (2.6)	2	[0.0]	3 (5.7)	3	[0.0]	5 (3.8)	5	[0.0]	7 (3.8)	7	[0.0]
Vitamin D deficiency	0			1 (1.3)	1	[0.0]	1 (1.9)	1	[0.0]	2 (1.5)	2	[0.0]	2 (1.1)	2	[0.0]
Diabetes mellitus	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]
Hypercholesterolaemia	0			1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Hyperuricaemia	0			0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Iron deficiency	0			0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Type 2 diabetes mellitus	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]
Vascular disorders	2 (3.7)	2	[0.0]	5 (6.4)	5	[0.1]	0			5 (3.8)	5	[0.0]	7 (3.8)	7	[0.0]
Hypertension	0			3 (3.8)	3	[0.0]	0			3 (2.3)	3	[0.0]	3 (1.6)	3	[0.0]
Erythromelalgia	0			1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Haematoma	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]
Haemorrhage	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]
Orthostatic hypotension	0			1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Eye disorders	2 (3.7)	3	[0.0]	3 (3.8)	6	[0.1]	0			3 (2.3)	6	[0.0]	5 (2.7)	9	[0.0]
Visual field defect	0			1 (1.3)	4	[0.0]	0			1 (0.8)	4	[0.0]	1 (0.5)	4	[0.0]
Conjunctival hyperaemia	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]
Dry eye	0			1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Pinguecula	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]
Retinal detachment	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]
Vitreous floaters	0			1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Blood and lymphatic system disorders	2 (3.7)	2	[0.0]	1 (1.3)	1	[0.0]	1 (1.9)	1	[0.0]	2 (1.5)	2	[0.0]	4 (2.2)	4	[0.0]
Anaemia	1 (1.9)	1	[0.0]	1 (1.3)	1	[0.0]	1 (1.9)	1	[0.0]	2 (1.5)	2	[0.0]	3 (1.6)	3	[0.0]
Thrombocytopenia	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]
Psychiatric disorders	1 (1.9)	1	[0.0]	3 (3.8)	3	[0.0]	0			3 (2.3)	3	[0.0]	4 (2.2)	4	[0.0]
Anxiety	1 (1.9)	1	[0.0]	1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	2 (1.1)	2	[0.0]
Insomnia	0			1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Total column.

Mild adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - by haemophilia type - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	HA			HAwI			HBwI			HAwI + HBwI			Total		
	N (%)	E	[R]	N (%)	E	[R]	N (%)	E	[R]	N (%)	E	[R]	N (%)	E	[R]
Sleep disorder	0			1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Congenital, familial and genetic disorders	0			3 (3.8)	3	[0.0]	0			3 (2.3)	3	[0.0]	3 (1.6)	3	[0.0]
Gilbert's syndrome	0			2 (2.6)	2	[0.0]	0			2 (1.5)	2	[0.0]	2 (1.1)	2	[0.0]
Phimosis	0			1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Immune system disorders	1 (1.9)	3	[0.0]	0			1 (1.9)	3	[0.0]	1 (0.8)	3	[0.0]	2 (1.1)	6	[0.0]
Hypersensitivity	1 (1.9)	3	[0.0]	0			1 (1.9)	3	[0.0]	1 (0.8)	3	[0.0]	2 (1.1)	6	[0.0]
Cardiac disorders	1 (1.9)	1	[0.0]	1 (1.3)	2	[0.0]	0			1 (0.8)	2	[0.0]	2 (1.1)	3	[0.0]
Palpitations	1 (1.9)	1	[0.0]	1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	2 (1.1)	2	[0.0]
Angina pectoris	0			1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Hepatobiliary disorders	0			1 (1.3)	1	[0.0]	1 (1.9)	1	[0.0]	2 (1.5)	2	[0.0]	2 (1.1)	2	[0.0]
Fatty liver alcoholic	0			0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Hepatic steatosis	0			1 (1.3)	1	[0.0]	0			1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Ear and labyrinth disorders	0			0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Ear pain	0			0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0			0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Skin papilloma	0			0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Product issues	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]
Device physical property issue	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]
Renal and urinary disorders	0			0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Ureterocele	0			0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Reproductive system and breast disorders	0			0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Scrotal ulcer	0			0			1 (1.9)	1	[0.0]	1 (0.8)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Surgical and medical procedures	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]
Tooth restoration	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Total column.

7.2.14 Serious adverse events - listing - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

AE no.	Duration (Days)	SOC/ PT/ Reported term	Serious	Severity/ Relationship	Action/ Outcome	Treatment-emergent Or On-treatment
Trial ID/Subject ID/Age/Arm/BMI/Race/Haemophilia type						
4255/[redacted]501/2[redacted].0/Concizumab/31.1/NA/HA						
5	15	Injury, poisoning and procedural complications/ Ligament sprain/ RIGHT ANKLE SPRAIN	Yes	Severe/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Yes
4255/[redacted]501/4[redacted].0/Concizumab/26.7/White/HA						
15	4	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/ Pharyngeal haemorrhage/ OROPHARYNGEAL BLEEDING	Yes	Severe/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Yes
4255/[redacted]501/2[redacted].0/Concizumab/23.9/White/HA						
24	44	Infections and infestations/ Gastrointestinal infection/ GASTROINTESTINAL INFECTION WITH SEVERE VOMITING	Yes	Moderate/ Unlikely	Drug interrupted/ Recovered	Yes
4255/[redacted]501/2[redacted].0/Concizumab/17.9/White/HA						
2	9	Gastrointestinal disorders/ Gastrointestinal haemorrhage/ GASTROINTESTINAL TRACTUS BLEEDING	Yes	Severe/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Yes
4255/[redacted]501/3[redacted].0/Concizumab/27.7/White/HA						
13	11	Infections and infestations/ Atypical pneumonia/ ATYPICAL PNEUMONIA	Yes	Severe/ Possible	Drug interrupted/ Recovered	Yes
4310/[redacted]401/2[redacted].0/Eptacog alfa/17.2/Asian/HBwI						
4	3	Blood and lymphatic system disorders/ Anaemia/ HOSPITALIZATION FOR ACUTE ANEMIA	Yes	Mild/	/ Recovered	Yes
4310/[redacted]401/4[redacted].0/Concizumab/23.2/White/HBwI						
3	1	Surgical and medical procedures/ Central venous catheter removal/ PORT-A-CATH WITHDRAWAL	Yes	Moderate/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Yes
4310/[redacted]402/2[redacted].0/Concizumab/21.7/White/HBwI						

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, BMI: body mass index, AE: adverse event, SOC: system organ class, PT: preferred term. MedDRA 24.1.
All arms are included from the trials with multiple arms.

Serious adverse events - listing - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

AE no.	Duration (Days)	SOC/ PT/ Reported term	Serious	Severity/ Relationship	Action/ Outcome	Treatment-emergent Or On-treatment
Trial ID/Subject ID/Age/Arm/BMI/Race/Haemophilia type						
5	36	Musculoskeletal and connective tissue disorders/ Arthropathy/ WORSENING OF RIGHT KNEE ARTHROPATHY	Yes	Severe/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Yes
4310/[redacted] 402/2[redacted].0/Eptacog alfa/24.2/White/HAwI						
1	35	Musculoskeletal and connective tissue disorders/ Back pain/ LOWER BACK PAIN	Yes	Moderate/	/ Recovered	No
2	35	Nervous system disorders/ Hypoaesthesia/ NUMBNESS IN OUTER LEFT THIGH AND LEFT KNEE	Yes	Moderate/	/ Recovered	No
3	53	Infections and infestations/ Hordeolum/ HORDEOLUM ON UPPER EYELID OF RIGHT EYE	Yes	Moderate/	/ Recovered	Yes
4	231	Infections and infestations/ Hordeolum/ HORDEOLUM OF LOWER EYELID OF LEFT EYE	Yes	Moderate/	/ Recovered	Yes
4310/[redacted] 403/5[redacted].0/Eptacog alfa/27.2/White/HAwI						
1	8	Cardiac disorders/ Congestive cardiomyopathy/ WORSENING OF DECOMPENSATED DILATED CARDIOMIOPATHY	Yes	Moderate/	/ Recovered	Yes
4310/[redacted] 402/2[redacted].0/Concizumab/18.0/White/HBwI						
2	1	Nervous system disorders/ Loss of consciousness/ UNCONSCIOUS	Yes	Moderate/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Yes
4310/[redacted] 401/3[redacted].0/Concizumab/24.2/Asian/HBwI						
8	403	Injury, poisoning and procedural complications/ Hand fracture/ BONE FRACTURES IN THREE FINGERS IN LEFT HAND BY ACCIDENT	Yes	Moderate/ Unlikely	Dose not changed/ Recovering	Yes
12	8	Vascular disorders/ Shock haemorrhagic/ HEMORRHAGIC SHOCK	Yes	Moderate/ Unlikely	N/A/ Recovered	Yes

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, BMI: body mass index, AE: adverse event, SOC: system organ class, PT: preferred term. MedDRA 24.1.
All arms are included from the trials with multiple arms.

Serious adverse events - listing - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

AE no.	Duration (Days)	SOC/ PT/ Reported term	Serious	Severity/ Relationship	Action/ Outcome	Treatment-emergent Or On-treatment
Trial ID/Subject ID/Age/Arm/BMI/Race/Haemophilia type						
9	20	General disorders and administration site conditions/ Puncture site haemorrhage/ CONTINUOUS BLEEDING AND THIGH HEMATOMA AFTER ARTERIAL PUNCTURE AT FEMORAL ARTERY.	Yes	Severe/ Unlikely	N/A/ Recovered	Yes
16	71	Musculoskeletal and connective tissue disorders/ Muscle haemorrhage/ LEFT THIGH MUSCLE BLEEDING	Yes	Severe/ Unlikely	Drug interrupted/ Recovered	Yes
17	71	Injury, poisoning and procedural complications/ Subdural haemorrhage/ ACUTE RIGHT SUBDURAL BLEEDING	Yes	Severe/ Unlikely	Drug interrupted/ Recovered	Yes
4310/[redacted]	401/4[redacted].0/Eptacog alfa/24.1/Asian/HBwI					
9	.	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/ Sleep apnoea syndrome/ SLEEP APNEA SYNDROME	Yes	Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Not Recovered	Yes
4311/[redacted]	071/1[redacted].0/Concizumab PPX/26.3/White/HBwI					
2	27	Injury, poisoning and procedural complications/ Ligament sprain/ SPRAINED RIGHT ANKLE	Yes	Severe/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Yes
4311/[redacted]	071/2[redacted].0/Concizumab PPX/36.9/White/HBwI					
2	205	Renal and urinary disorders/ Renal infarct/ RENAL INFARCT	Yes	Severe/ Possible	Drug withdrawn/ Recovered with sequelae	Yes
4311/[redacted]	071/4[redacted].0/Concizumab PPX/42.4/Black or African American/HBwI					
5	22	Infections and infestations/ COVID-19/ COVID-19 INFECTION	Yes	Severe/ Unlikely	Drug withdrawn/ Fatal	Yes
4311/[redacted]	071/1[redacted].0/Concizumab PPX/18.1/Black or African American/HAwI					
1	11	Investigations/ Blood pressure increased/ ELEVATED BLOOD PRESSURE	Yes	Moderate/	/ Recovered	No

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, BMI: body mass index, AE: adverse event, SOC: system organ class, PT: preferred term. MedDRA 24.1.
All arms are included from the trials with multiple arms.

Serious adverse events - listing - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

AE no.	Duration (Days)	SOC/ PT/ Reported term	Serious	Severity/ Relationship	Action/ Outcome	Treatment-emergent Or On-treatment
Trial ID/Subject ID/Age/Arm/BMI/Race/Haemophilia type						
4311/[redacted]072/4[redacted].0/No PPX/36.5/Not Reported/HBwI						
2	.	Injury, poisoning and procedural complications/ Lower limb fracture/ MULTIPLE BROKEN LEG'S BONE	Yes	Severe/	/ Not Recovered	Yes
4	.	Injury, poisoning and procedural complications/ Road traffic accident/ QUAD ACCIDENT	Yes	Severe/	/ Not Recovered	Yes
3	17	Infections and infestations/ COVID-19/ COVID-19	Yes	Moderate/	/ Recovered	Yes
4311/[redacted]072/4[redacted].0/Concizumab PPX/23.2/White/HBwI						
2	8	Musculoskeletal and connective tissue disorders/ Muscle haemorrhage/ BLEED ON PSOAS	Yes	Severe/ Unlikely	N/A/ Recovered	No
4311/[redacted]071/3[redacted].0/Concizumab PPX/26.4/White/HBwI						
1	.	Renal and urinary disorders/ Urinary tract obstruction/ OBSTRUCTIVE RENAL DYSFUNCTION	Yes	Severe/ Unlikely	N/A/ Not Recovered	No
2	13	Eye disorders/ Retinal vascular occlusion/ EYE STROKE	Yes	Severe/ Unlikely	N/A/ Recovered	No
4	21	Vascular disorders/ Haematoma/ HEMATOMA LATEROCERVICAL AND IN MOUTH FLOOR	Yes	Severe/ Unlikely	N/A/ Fatal	No
3	3	Vascular disorders/ Vena cava thrombosis/ SUB-ACUTE INFERIOR VENA CAVA IATROGENIC THROMBOSIS.	Yes	Severe/ Unlikely	N/A/ Recovered	No
4311/[redacted]074/1[redacted].0/Concizumab PPX/20.1/White/HAwI						
1	4	Infections and infestations/ Encephalitis/ ENCEPHALIC REACTION	Yes	Severe/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Yes
4311/[redacted]071/6[redacted].0/No PPX/20.3/White/HAwI						

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, BMI: body mass index, AE: adverse event, SOC: system organ class, PT: preferred term. MedDRA 24.1.
All arms are included from the trials with multiple arms.

Serious adverse events - listing - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

AE no.	Duration (Days)	SOC/ PT/ Reported term	Serious	Severity/ Relationship	Action/ Outcome	Treatment-emergent Or On-treatment
1	38	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/ Pneumonitis/ PNEUMONITIS	Yes	Severe/	/ Fatal	Yes
4311/[redacted]071/1[redacted].0/Concizumab PPX/17.4/White/HBwI						
3	8	Infections and infestations/ Kidney infection/ ASSUMED RENAL INFECTION	Yes	Mild/ Unlikely	N/A/ Recovered	No
4311/[redacted]071/1[redacted].0/Concizumab PPX/18.0/White/HBwI						
10	43	Injury, poisoning and procedural complications/ Limb injury/ LEFT SHOULDER INJURY (AFTER FALL FROM A SCOOTER)	Yes	Severe/ Unlikely	N/A/ Recovered	No
4	8	Injury, poisoning and procedural complications/ Head injury/ HEAD INJURY (AFTER A FALL FROM A SCOOTER)	Yes	Severe/ Unlikely	N/A/ Recovered	No
5	36	Injury, poisoning and procedural complications/ Wrist fracture/ LEFT SCAPHOID FRACTURE (AFTER A FALL FROM A SCOOTER)	Yes	Severe/ Unlikely	N/A/ Recovered	No
7	8	Injury, poisoning and procedural complications/ Fall/ FALL FROM A MOBILITY SCOOTER	Yes	Severe/ Unlikely	N/A/ Recovered	No
13	23	Infections and infestations/ Catheter site infection/ SKIN INFECTION (AROUND PORT SITE)	Yes	Moderate/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Yes
4311/[redacted]072/5[redacted].0/Concizumab PPX/25.5/White/HAwI						
3	114	Investigations/ Haemoglobin decreased/ DROP OF HEMOGLOBIN ON 2 MMOL IN 4 WEEKS	Yes	Moderate/ Unlikely	N/A/ Recovered	Yes
4311/[redacted]072/1[redacted].0/Concizumab PPX/26.4/White/HBwI						
8	8	Immune system disorders/ Hypersensitivity/ ALLERGIC REACTION	Yes	Severe/ Probable	Drug interrupted/ Recovered	Yes

Trial ID/Subject ID/Age/Arm/BMI/Race/Haemophilia type

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, BMI: body mass index, AE: adverse event, SOC: system organ class, PT: preferred term. MedDRA 24.1.
All arms are included from the trials with multiple arms.

Serious adverse events - listing - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

AE no.	Duration (Days)	SOC/ PT/ Reported term	Serious	Severity/ Relationship	Action/ Outcome	Treatment-emergent Or On-treatment
Trial ID/Subject ID/Age/Arm/BMI/Race/Haemophilia type						
4311/[redacted]073/4[redacted].0/Concizumab PPX/24.3/White/HAwI						
1	78	Nervous system disorders/ Dizziness/ DIZZINESS	Yes	Moderate/ Possible	Drug interrupted/ Recovered	Yes
4311/[redacted]071/3[redacted].0/Concizumab PPX/24.0/Asian/HAwI						
1	11	Infections and infestations/ COVID-19/ COVID 19 INFECTION	Yes	Mild/ Unlikely	Drug interrupted/ Recovered	Yes
4311/[redacted]071/1[redacted].0/No PPX/17.1/White/HBwI						
3	13	Vascular disorders/ Haematoma/ HEMATOMA OF RIGHT HIP	Yes	Moderate/	/ Recovered	Yes
4311/[redacted]071/1[redacted].0/Concizumab PPX/27.7/White/HAwI						
1	12	Infections and infestations/ COVID-19 pneumonia/ COVID 19 ASSOCIATED BILATERAL POLYSEGMENTAL PNEUMONIA,	Yes	Mild/ Unlikely	N/A/ Recovered	No
4311/[redacted]071/2[redacted].0/Concizumab PPX/30.8/White/HAwI						
5	22	Investigations/ Fibrin D dimer increased/ INCREASE OF D-DIMER UP TO 5.99 UG/ML	Yes	Severe/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Yes
6	22	Investigations/ Prothrombin fragment 1.2 increased/ INCREASE OF PROTHROMBIN FRAGMENTS UP TO 2687 PMOL/L	Yes	Severe/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Yes
4311/[redacted]071/4[redacted].0/Concizumab PPX/19.9/Asian/HBwI						
5	15	Musculoskeletal and connective tissue disorders/ Haemarthrosis/ LEFT KNEE JOINT HAEMORRHAGE	Yes	Severe/ Unlikely	N/A/ Recovered	Yes
4311/[redacted]071/1[redacted].0/Concizumab PPX/21.7/Asian/HBwI						

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, BMI: body mass index, AE: adverse event, SOC: system organ class, PT: preferred term. MedDRA 24.1.
All arms are included from the trials with multiple arms.

Serious adverse events - listing - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

AE no.	Duration (Days)	SOC/ PT/ Reported term	Serious	Severity/ Relationship	Action/ Outcome	Treatment-emergent Or On-treatment
Trial ID/Subject ID/Age/Arm/BMI/Race/Haemophilia type						
1	6	Musculoskeletal and connective tissue disorders/ Muscle haemorrhage/ INTRAMUSCULAR BLEEDING OF THE RIGHT HIP	Yes	Severe/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Yes
4311/[redacted]071/1[redacted].0/Concizumab PPX/16.8/White/HBwI						
1	5	General disorders and administration site conditions/ Pyrexia/ HIGH FEVER	Yes	Mild/	/ Recovered	No
4311/[redacted]074/1[redacted].0/Concizumab PPX/16.3/Asian/HAwI						
2	12	Gastrointestinal disorders/ Melaena/ MALENA	Yes	Severe/ Probable	Drug interrupted/ Recovered	Yes
1	11	Gastrointestinal disorders/ Haematemesis/ HEMATEMESIS	Yes	Severe/ Possible	Drug interrupted/ Recovered	Yes
4311/[redacted]075/1[redacted].0/Concizumab PPX/15.8/Asian/HAwI						
1	11	Musculoskeletal and connective tissue disorders/ Muscle haemorrhage/ MASSIVE ILEO PSOAS	Yes	Severe/ Unlikely	N/A/ Recovered	No
2	11	Musculoskeletal and connective tissue disorders/ Muscle haemorrhage/ QUADRATUS LUMBORUM MUSCLE BLEED	Yes	Severe/ Unlikely	N/A/ Recovered	No
4311/[redacted]073/3[redacted].0/Concizumab PPX/19.8/Asian/HBwI						
1	21	Injury, poisoning and procedural complications/ Femur fracture/ FEMUR FRACTURE	Yes	Severe/ Unlikely	Dose not changed/ Fatal	Yes
2	21	Injury, poisoning and procedural complications/ Humerus fracture/ HUMERUS FRACTURE	Yes	Severe/ Unlikely	Dose not changed/ Fatal	Yes
3	21	Injury, poisoning and procedural complications/ Road traffic accident/ MOTOR VEHICLE ACCIDENT	Yes	Severe/ Unlikely	Dose not changed/ Fatal	Yes

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, BMI: body mass index, AE: adverse event, SOC: system organ class, PT: preferred term. MedDRA 24.1.
All arms are included from the trials with multiple arms.

Serious adverse events - listing - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

AE no.	Duration (Days)	SOC/ PT/ Reported term	Serious	Severity/ Relationship	Action/ Outcome	Treatment-emergent Or On-treatment
Trial ID/Subject ID/Age/Arm/BMI/Race/Haemophilia type						
4311/[redacted]074/4[redacted].0/Concizumab PPX/19.7/Asian/HBwI						
1	4	Gastrointestinal disorders/ Gastrointestinal haemorrhage/ GASTRO-INTESTINAL BLEEDING	Yes	Severe/ Unlikely	N/A/ Fatal	No

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, BMI: body mass index, AE: adverse event, SOC: system organ class, PT: preferred term. MedDRA 24.1.
All arms are included from the trials with multiple arms.

7.2.15 Adverse events leading to drug withdrawal, drug interrupted or dose reduced - listing - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

AE no.	Duration (Days)	SOC/ PT/ Reported term	Serious	Severity/ Relationship	Action/ Outcome	Treatment-emergent Or On-treatment
Trial ID/Subject ID/Age/Arm/BMI/Race/Haemophilia type						
4255/[redacted]501/2[redacted].0/Concizumab/23.9/White/HA						
24	44	Infections and infestations/ Gastrointestinal infection/ GASTROINTESTINAL INFECTION WITH SEVERE VOMITING	Yes	Moderate/ Unlikely	Drug interrupted/ Recovered	Yes
4255/[redacted]501/4[redacted].0/Concizumab/18.8/Asian/HA						
6	127	Investigations/ Prothrombin level increased/ INCREASED PROTHROMBIN FRAGMENT	No	Mild/ Possible	Dose reduced/ Recovered	Yes
4255/[redacted]501/3[redacted].0/Concizumab/22.7/Asian/HA						
4	53	Eye disorders/ Episcleritis/ EPISCLERITIS	No	Moderate/ Possible	Drug interrupted/ Recovered	Yes
4255/[redacted]501/3[redacted].0/Concizumab/27.7/White/HA						
3	507	Investigations/ Fibrin D dimer increased/ ELEVATION OF D-DIMER LEVEL	No	Mild/ Probable	Dose reduced/ Recovered	Yes
5	127	Investigations/ Prothrombin level increased/ ELEVATION OF PT	No	Mild/ Probable	Drug interrupted/ Recovered	Yes
13	11	Infections and infestations/ Atypical pneumonia/ ATYPICAL PNEUMONIA	Yes	Severe/ Possible	Drug interrupted/ Recovered	Yes
4310/[redacted]401/3[redacted].0/Concizumab/30.0/White/HAwI						
2	13	Investigations/ Fibrin D dimer increased/ ELEVATED D-DIMER	No	Mild/ Probable	Drug interrupted/ Recovered	Yes
3	13	Investigations/ Prothrombin level increased/ ELEVATED PROTHROMBIN FRAGMENT 1&2	No	Mild/ Probable	Drug interrupted/ Recovered	Yes
4310/[redacted]401/3[redacted].0/Concizumab/24.2/Asian/HBwI						

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, BMI: body mass index, AE: adverse event, SOC: system organ class, PT: preferred term. MedDRA 24.1.
All arms are included from the trials with multiple arms.

Adverse events leading to drug withdrawal, drug interrupted or dose reduced - listing - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

AE no.	Duration (Days)	SOC/ PT/ Reported term	Serious	Severity/ Relationship	Action/ Outcome	Treatment-emergent Or On-treatment
Trial ID/Subject ID/Age/Arm/BMI/Race/Haemophilia type						
16	71	Musculoskeletal and connective tissue disorders/ Muscle haemorrhage/ LEFT THIGH MUSCLE BLEEDING	Yes	Severe/ Unlikely	Drug interrupted/ Recovered	Yes
17	71	Injury, poisoning and procedural complications/ Subdural haemorrhage/ ACUTE RIGHT SUBDURAL BLEEDING	Yes	Severe/ Unlikely	Drug interrupted/ Recovered	Yes
4311/[redacted]071/2[redacted].0/Concizumab PPX/36.9/White/HBwI						
2	205	Renal and urinary disorders/ Renal infarct/ RENAL INFARCT	Yes	Severe/ Possible	Drug withdrawn/ Recovered with sequelae	Yes
4311/[redacted]074/1[redacted].0/Concizumab PPX/17.2/White/HAwI						
2	7	Nervous system disorders/ Headache/ HEADACHE	No	Mild/ Unlikely	Drug interrupted/ Recovered	Yes
4311/[redacted]071/4[redacted].0/Concizumab PPX/42.4/Black or African American/HBwI						
5	22	Infections and infestations/ COVID-19/ COVID-19 INFECTION	Yes	Severe/ Unlikely	Drug withdrawn/ Fatal	Yes
4311/[redacted]073/6[redacted].0/Concizumab PPX/27.2/White/HAwI						
1	39	Cardiac disorders/ Congestive cardiomyopathy/ SUSPECTED WORSENING OF DECOMPENSATED DILATED CARDIOMIOPATHY	No	Moderate/ Possible	Drug withdrawn/ Recovering	Yes
4311/[redacted]071/2[redacted].0/Concizumab PPX/24.0/White/HAwI						
1	40	Investigations/ Fibrin D dimer increased/ ELEVATED DDIMER LEVELS	No	Moderate/ Probable	Dose reduced/ Recovered	Yes
4	40	Investigations/ Prothrombin fragment 1.2 increased/ PROTHROMBIN FRGMNT 1&2 LEVELS INCREASE	No	Moderate/ Probable	Dose reduced/ Recovered	Yes

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, BMI: body mass index, AE: adverse event, SOC: system organ class, PT: preferred term. MedDRA 24.1.
All arms are included from the trials with multiple arms.

Adverse events leading to drug withdrawal, drug interrupted or dose reduced - listing - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

AE no.	Duration (Days)	SOC/ PT/ Reported term	Serious	Severity/ Relationship	Action/ Outcome	Treatment-emergent Or On-treatment
5	.	Eye disorders/ Vitreous floaters/ MYODESOPSIA	No	Mild/ Possible	Dose reduced/ Not Recovered	Yes
4311/[redacted]072/1[redacted].0/Concizumab PPX/26.4/White/HBwI						
8	8	Immune system disorders/ Hypersensitivity/ ALLERGIC REACTION	Yes	Severe/ Probable	Drug interrupted/ Recovered	Yes
4311/[redacted]073/4[redacted].0/Concizumab PPX/24.3/White/HAwI						
1	78	Nervous system disorders/ Dizziness/ DIZZINESS	Yes	Moderate/ Possible	Drug interrupted/ Recovered	Yes
4311/[redacted]071/3[redacted].0/Concizumab PPX/24.0/Asian/HAwI						
1	11	Infections and infestations/ COVID-19/ COVID 19 INFECTION	Yes	Mild/ Unlikely	Drug interrupted/ Recovered	Yes
4311/[redacted]071/1[redacted].0/Concizumab PPX/21.9/White/HBwI						
1	7	General disorders and administration site conditions/ Injection site rash/ EXANTEMA AT THE SITE OF INJECTION APLICATON, PROGRESSIVE DESPITE CHANGE OF THE PEN	No	Moderate/ Probable	Drug interrupted/ Recovered	Yes
2	10	Immune system disorders/ Hypersensitivity/ HYPERSENSITIVITY	No	Moderate/ Possible	Drug withdrawn/ Recovered	Yes
4311/[redacted]071/1[redacted].0/Concizumab PPX/32.5/Asian/HAwI						
1	.	Infections and infestations/ COVID-19/ COVID 19 POSITIVE	No	Mild/ Unlikely	Drug interrupted/ Not Recovered	Yes
4311/[redacted]072/5[redacted].0/Concizumab PPX/24.0/Asian/HAwI						

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, BMI: body mass index, AE: adverse event, SOC: system organ class, PT: preferred term. MedDRA 24.1.
All arms are included from the trials with multiple arms.

Adverse events leading to drug withdrawal, drug interrupted or dose reduced - listing - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

AE no.	Duration (Days)	SOC/ PT/ Reported term	Serious	Severity/ Relationship	Action/ Outcome	Treatment-emergent Or On-treatment
Trial ID/Subject ID/Age/Arm/BMI/Race/Haemophilia type						
1	20	Investigations/ SARS-CoV-2 test positive/ COVID19 POSITIVE	No	Mild/ Unlikely	Drug interrupted/ Recovered	Yes
4311/[redacted]074/1[redacted].0/Concizumab PPX/16.3/Asian/HAwI						
2	12	Gastrointestinal disorders/ Melaena/ MALENA	Yes	Severe/ Probable	Drug interrupted/ Recovered	Yes
1	11	Gastrointestinal disorders/ Haematemesis/ HEMATEMESIS	Yes	Severe/ Possible	Drug interrupted/ Recovered	Yes

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, BMI: body mass index, AE: adverse event, SOC: system organ class, PT: preferred term. MedDRA 24.1.
All arms are included from the trials with multiple arms.

コンシズマブ（遺伝子組換え）

2.7.4.7. 付録
3. 注目すべき安全性領域

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

Table of contents

Page

7.3.1 Adverse events of special interest on concizumab - thromboembolic events - MedDRA search - by system organ class and preferred term - by haemophilia type - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311 3
7.3.2 Hypersensitivity reactions on concizumab - MedDRA search - by system organ class and preferred term - by haemophilia type - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311 4
7.3.3 Injection site reactions on concizumab - MedDRA search - by system organ class and preferred term - by haemophilia type - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311 5
7.3.4 Medication errors on concizumab - MedDRA search - by system organ class and preferred term - by haemophilia type - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311 6
7.3.5 Increased inflammatory response on concizumab - MedDRA search - serious adverse events - by system organ class and preferred term - by haemophilia type - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311 7
7.3.6 Hepatic events on concizumab - MedDRA search - by system organ class and preferred term - by haemophilia type - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311 8
7.3.7 Renal events on concizumab - MedDRA search - by system organ class and preferred term - by haemophilia type - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311 9
7.3.8 Rare events on concizumab - MedDRA search - by system organ class and preferred term - by haemophilia type - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311 10
7.3.9 Transmission of infectious agents on concizumab - MedDRA search - by system organ class and preferred term - by haemophilia type - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311 12
7.3.10 Adverse events on concizumab - by baseline thromboembolic risk based on MedDRA search - by system organ class and preferred term - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311 13
7.3.11 Adverse events of special interest on concizumab - thromboembolic events - MedDRA search - listing - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311 23
7.3.12 Hypersensitivity reactions on concizumab - MedDRA search - listing - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311 24
7.3.13 Injection site reactions on concizumab - MedDRA search - listing - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311 28
7.3.14 Medication errors on concizumab - MedDRA search - listing - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311 40

7.3 Safety focus area

7.3.1 Adverse events of special interest on concizumab - thromboembolic events - MedDRA search - by system organ class and preferred term - by haemophilia type - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	HA			HAwI			HBwI			HAwI + HBwI			Total		
	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]
N	54			78			53			131			185		
PYE	75.7			91.6			65.6			157.1			232.8		
Total events	1	(1.9)	3 [0.0]	1	(1.3)	2 [0.0]	1	(1.9)	1 [0.0]	2	(1.5)	3 [0.0]	3	(1.6)	6 [0.0]
Gastrointestinal disorders	1	(1.9)	3 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	3 [0.0]
Haemorrhoids thrombosed	1	(1.9)	3 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	3 [0.0]
Injury, poisoning and procedural complications	0			1	(1.3)	2 [0.0]	0			1	(0.8)	2 [0.0]	1	(0.5)	2 [0.0]
Shunt thrombosis	0			1	(1.3)	2 [0.0]	0			1	(0.8)	2 [0.0]	1	(0.5)	2 [0.0]
Renal and urinary disorders	0			0			1	(1.9)	1 [0.0]	1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Renal infarct	0			0			1	(1.9)	1 [0.0]	1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Total column.

7.3.2 Hypersensitivity reactions on concizumab - MedDRA search - by system organ class and preferred term - by haemophilia type - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	HA			HAwI			HBwI			HAwI + HBwI			Total		
	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]
N	54			78			53			131			185		
PYE	75.7			91.6			65.6			157.1			232.8		
Total events	6	(11.1)	10 [0.1]	4	(5.1)	4 [0.0]	8	(15.1)	20 [0.3]	12	(9.2)	24 [0.2]	18	(9.7)	34 [0.1]
Skin and subcutaneous tissue disorders	5	(9.3)	7 [0.1]	1	(1.3)	1 [0.0]	4	(7.5)	6 [0.1]	5	(3.8)	7 [0.0]	10	(5.4)	14 [0.1]
Eczema	1	(1.9)	1 [0.0]	1	(1.3)	1 [0.0]	1	(1.9)	1 [0.0]	2	(1.5)	2 [0.0]	3	(1.6)	3 [0.0]
Urticaria	1	(1.9)	1 [0.0]	0			2	(3.8)	2 [0.0]	2	(1.5)	2 [0.0]	3	(1.6)	3 [0.0]
Rash	1	(1.9)	1 [0.0]	0			1	(1.9)	1 [0.0]	1	(0.8)	1 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
Dermatitis contact	0			0			1	(1.9)	2 [0.0]	1	(0.8)	2 [0.0]	1	(0.5)	2 [0.0]
Rash maculo-papular	1	(1.9)	2 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	2 [0.0]
Angioedema	1	(1.9)	1 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	1 [0.0]
Eczema nummular	1	(1.9)	1 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	1 [0.0]
General disorders and administration site conditions	0			2	(2.6)	2 [0.0]	4	(7.5)	8 [0.1]	6	(4.6)	10 [0.1]	6	(3.2)	10 [0.0]
Injection site urticaria	0			0			3	(5.7)	7 [0.1]	3	(2.3)	7 [0.0]	3	(1.6)	7 [0.0]
Injection site rash	0			1	(1.3)	1 [0.0]	1	(1.9)	1 [0.0]	2	(1.5)	2 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
Face oedema	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Immune system disorders	1	(1.9)	3 [0.0]	0			3	(5.7)	5 [0.1]	3	(2.3)	5 [0.0]	4	(2.2)	8 [0.0]
Hypersensitivity	1	(1.9)	3 [0.0]	0			3	(5.7)	5 [0.1]	3	(2.3)	5 [0.0]	4	(2.2)	8 [0.0]
Gastrointestinal disorders	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Lip swelling	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0			0			1	(1.9)	1 [0.0]	1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Rhinitis allergic	0			0			1	(1.9)	1 [0.0]	1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Total column.

7.3.3 Injection site reactions on concizumab - MedDRA search - by system organ class and preferred term - by haemophilia type - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	HA			HAwI			HBwI			HAwI + HBwI			Total		
	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]
N	54			78			53			131			185		
PYE	75.7			91.6			65.6			157.1			232.8		
Total events	18	(33.3)	32 [0.4]	10	(12.8)	21 [0.2]	21	(39.6)	49 [0.7]	31	(23.7)	70 [0.4]	49	(26.5)	102 [0.4]
General disorders and administration site conditions	18	(33.3)	32 [0.4]	10	(12.8)	21 [0.2]	21	(39.6)	49 [0.7]	31	(23.7)	70 [0.4]	49	(26.5)	102 [0.4]
Injection site erythema	3	(5.6)	3 [0.0]	4	(5.1)	5 [0.1]	6	(11.3)	9 [0.1]	10	(7.6)	14 [0.1]	13	(7.0)	17 [0.1]
Injection site bruising	6	(11.1)	10 [0.1]	3	(3.8)	7 [0.1]	3	(5.7)	3 [0.0]	6	(4.6)	10 [0.1]	12	(6.5)	20 [0.1]
Injection site haematoma	5	(9.3)	7 [0.1]	2	(2.6)	2 [0.0]	3	(5.7)	14 [0.2]	5	(3.8)	16 [0.1]	10	(5.4)	23 [0.1]
Injection site haemorrhage	4	(7.4)	8 [0.1]	0			4	(7.5)	9 [0.1]	4	(3.1)	9 [0.1]	8	(4.3)	17 [0.1]
Injection site pruritus	2	(3.7)	2 [0.0]	2	(2.6)	3 [0.0]	1	(1.9)	1 [0.0]	3	(2.3)	4 [0.0]	5	(2.7)	6 [0.0]
Injection site urticaria	0			0			3	(5.7)	7 [0.1]	3	(2.3)	7 [0.0]	3	(1.6)	7 [0.0]
Injection site swelling	1	(1.9)	1 [0.0]	0			2	(3.8)	2 [0.0]	2	(1.5)	2 [0.0]	3	(1.6)	3 [0.0]
Injection site induration	1	(1.9)	1 [0.0]	1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
Injection site rash	0			1	(1.3)	1 [0.0]	1	(1.9)	1 [0.0]	2	(1.5)	2 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
Injection site reaction	0			1	(1.3)	1 [0.0]	1	(1.9)	1 [0.0]	2	(1.5)	2 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
Injection site hypoaesthesia	0			0			1	(1.9)	1 [0.0]	1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Injection site pain	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Puncture site haemorrhage	0			0			1	(1.9)	1 [0.0]	1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Total column.

7.3.4 Medication errors on concizumab - MedDRA search - by system organ class and preferred term - by haemophilia type - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	HA			HAwI			HBwI			HAwI + HBwI			Total		
	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]
N	54			78			53			131			185		
PYE	75.7			91.6			65.6			157.1			232.8		
Total events	1	(1.9)	1 [0.0]	5	(6.4)	7 [0.1]	0			5	(3.8)	7 [0.0]	6	(3.2)	8 [0.0]
Injury, poisoning and procedural complications	1	(1.9)	1 [0.0]	5	(6.4)	7 [0.1]	0			5	(3.8)	7 [0.0]	6	(3.2)	8 [0.0]
Overdose	0			4	(5.1)	6 [0.1]	0			4	(3.1)	6 [0.0]	4	(2.2)	6 [0.0]
Incorrect dose administered	1	(1.9)	1 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	1 [0.0]
Underdose	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Total column.

7.3.5 Increased inflammatory response on concizumab - MedDRA search - serious adverse events - by system organ class and preferred term - by haemophilia type - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	HA			HAwI			HBwI			HAwI + HBwI			Total		
	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]
N	54			78			53			131			185		
PYE	75.7			91.6			65.6			157.1			232.8		
Total events	2	(3.7)	2 [0.0]	2	(2.6)	2 [0.0]	2	(3.8)	2 [0.0]	4	(3.1)	4 [0.0]	6	(3.2)	6 [0.0]
Infections and infestations	2	(3.7)	2 [0.0]	2	(2.6)	2 [0.0]	2	(3.8)	2 [0.0]	4	(3.1)	4 [0.0]	6	(3.2)	6 [0.0]
COVID-19	0			1	(1.3)	1 [0.0]	1	(1.9)	1 [0.0]	2	(1.5)	2 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
Atypical pneumonia	1	(1.9)	1 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	1 [0.0]
Catheter site infection	0			0			1	(1.9)	1 [0.0]	1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Encephalitis	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Gastrointestinal infection	1	(1.9)	1 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	1 [0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Total column.

7.3.6 Hepatic events on concizumab - MedDRA search - by system organ class and preferred term - by haemophilia type - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	HA			HAwI			HBwI			HAwI + HBwI			Total		
	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]
N	54			78			53			131			185		
PYE	75.7			91.6			65.6			157.1			232.8		
Total events	4	(7.4)	6 [0.1]	2	(2.6)	2 [0.0]	2	(3.8)	3 [0.0]	4	(3.1)	5 [0.0]	8	(4.3)	11 [0.0]
Investigations	4	(7.4)	6 [0.1]	1	(1.3)	1 [0.0]	2	(3.8)	3 [0.0]	3	(2.3)	4 [0.0]	7	(3.8)	10 [0.0]
Blood fibrinogen decreased	1	(1.9)	1 [0.0]	1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
Hepatic enzyme increased	1	(1.9)	1 [0.0]	0			1	(1.9)	1 [0.0]	1	(0.8)	1 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
Antithrombin III decreased	1	(1.9)	2 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	2 [0.0]
Alanine aminotransferase increased	0			0			1	(1.9)	1 [0.0]	1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Aspartate aminotransferase increased	1	(1.9)	1 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	1 [0.0]
Blood bilirubin increased	1	(1.9)	1 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	1 [0.0]
Liver function test decreased	0			0			1	(1.9)	1 [0.0]	1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Hepatobiliary disorders	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Hepatic steatosis	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Total column.

7.3.7 Renal events on concizumab - MedDRA search - by system organ class and preferred term - by haemophilia type - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	HA			HAwI			HBwI			HAwI + HBwI			Total		
	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]
N	54			78			53			131			185		
PYE	75.7			91.6			65.6			157.1			232.8		
Total events	0			1	(1.3)	2 [0.0]	1	(1.9)	1 [0.0]	2	(1.5)	3 [0.0]	2	(1.1)	3 [0.0]
Investigations	0			1	(1.3)	2 [0.0]	0			1	(0.8)	2 [0.0]	1	(0.5)	2 [0.0]
Blood creatinine increased	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Glomerular filtration rate decreased	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Renal and urinary disorders	0			0			1	(1.9)	1 [0.0]	1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Renal infarct	0			0			1	(1.9)	1 [0.0]	1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Total column.

7.3.8 Rare events on concizumab - MedDRA search - by system organ class and preferred term - by haemophilia type - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	HA			HAwI			HBwI			HAwI + HBwI			Total		
	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]
N	54			78			53			131			185		
PYE	75.7			91.6			65.6			157.1			232.8		
Total events	4	(7.4)	4 [0.1]	7	(9.0)	8 [0.1]	1	(1.9)	1 [0.0]	8	(6.1)	9 [0.1]	12	(6.5)	13 [0.1]
Cardiac disorders	1	(1.9)	1 [0.0]	2	(2.6)	2 [0.0]	0			2	(1.5)	2 [0.0]	3	(1.6)	3 [0.0]
Palpitations	1	(1.9)	1 [0.0]	1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
Tachycardia	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Congenital, familial and genetic disorders	0			3	(3.8)	3 [0.0]	0			3	(2.3)	3 [0.0]	3	(1.6)	3 [0.0]
Gilbert's syndrome	0			2	(2.6)	2 [0.0]	0			2	(1.5)	2 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
Phimosis	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Blood and lymphatic system disorders	1	(1.9)	1 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	1 [0.0]
Thrombocytopenia	1	(1.9)	1 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	1 [0.0]
Gastrointestinal disorders	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Lip swelling	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
General disorders and administration site conditions	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Face oedema	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Hepatobiliary disorders	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Hepatic steatosis	0			1	(1.3)	1 [0.0]	0			1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Investigations	1	(1.9)	1 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	1 [0.0]
Platelet count decreased	1	(1.9)	1 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	1 [0.0]
Nervous system disorders	0			0			1	(1.9)	1 [0.0]	1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Loss of consciousness	0			0			1	(1.9)	1 [0.0]	1	(0.8)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Skin and subcutaneous tissue disorders	1	(1.9)	1 [0.0]	0			0			0			1	(0.5)	1 [0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Total column.

Rare events on concizumab - MedDRA search - by system organ class and preferred term - by haemophilia type - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	HA			HAwI			HBwI			HAwI + HBwI			Total		
	N (%)	E	[R]	N (%)	E	[R]	N (%)	E	[R]	N (%)	E	[R]	N (%)	E	[R]
Angioedema	1 (1.9)	1	[0.0]	0			0			0			1 (0.5)	1	[0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Total column.

7.3.9 Transmission of infectious agents on concizumab - MedDRA search - by system organ class and preferred term - by haemophilia type - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

No data available

7.3.10 Adverse events on concizumab - by baseline thromboembolic risk based on MedDRA search - by system organ class and preferred term - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	TE risk factors			No TE risk factors			Total		
	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]
N	45			140			185		
PYE	63.3			169.6			232.8		
Total events	33	(73.3)	214 [3.4]	104	(74.3)	618 [3.6]	137	(74.1)	832 [3.6]
Infections and infestations	20	(44.4)	37 [0.6]	52	(37.1)	111 [0.7]	72	(38.9)	148 [0.6]
Nasopharyngitis	7	(15.6)	11 [0.2]	17	(12.1)	27 [0.2]	24	(13.0)	38 [0.2]
Periodontitis	3	(6.7)	3 [0.0]	0			3	(1.6)	3 [0.0]
Gastrointestinal infection	2	(4.4)	2 [0.0]	2	(1.4)	2 [0.0]	4	(2.2)	4 [0.0]
Influenza	2	(4.4)	2 [0.0]	3	(2.1)	3 [0.0]	5	(2.7)	5 [0.0]
Pharyngitis	2	(4.4)	2 [0.0]	5	(3.6)	6 [0.0]	7	(3.8)	8 [0.0]
Bronchitis	1	(2.2)	1 [0.0]	0			1	(0.5)	1 [0.0]
COVID-19	1	(2.2)	1 [0.0]	5	(3.6)	5 [0.0]	6	(3.2)	6 [0.0]
Ear infection	1	(2.2)	1 [0.0]	0			1	(0.5)	1 [0.0]
Encephalitis	1	(2.2)	1 [0.0]	0			1	(0.5)	1 [0.0]
Gingivitis	1	(2.2)	1 [0.0]	1	(0.7)	1 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
Laryngitis	1	(2.2)	1 [0.0]	0			1	(0.5)	1 [0.0]
Otitis externa	1	(2.2)	1 [0.0]	0			1	(0.5)	1 [0.0]
Pneumonia	1	(2.2)	1 [0.0]	0			1	(0.5)	1 [0.0]
Postoperative wound infection	1	(2.2)	1 [0.0]	0			1	(0.5)	1 [0.0]
Pulpitis dental	1	(2.2)	1 [0.0]	1	(0.7)	1 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
Pyoderma	1	(2.2)	1 [0.0]	0			1	(0.5)	1 [0.0]
Respiratory tract infection	1	(2.2)	1 [0.0]	2	(1.4)	2 [0.0]	3	(1.6)	3 [0.0]
Rhinitis	1	(2.2)	1 [0.0]	4	(2.9)	5 [0.0]	5	(2.7)	6 [0.0]
Sinusitis	1	(2.2)	1 [0.0]	1	(0.7)	1 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
Tonsillitis	1	(2.2)	1 [0.0]	1	(0.7)	1 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
Upper respiratory tract infection	1	(2.2)	1 [0.0]	15	(10.7)	24 [0.1]	16	(8.6)	25 [0.1]
Urinary tract infection	1	(2.2)	1 [0.0]	2	(1.4)	2 [0.0]	3	(1.6)	3 [0.0]
Atypical pneumonia	0			1	(0.7)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Catheter site infection	0			1	(0.7)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Cellulitis	0			1	(0.7)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Chronic tonsillitis	0			1	(0.7)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, TE: thromboembolic, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for TE risk factors column.

Adverse events on concizumab - by baseline thromboembolic risk based on MedDRA search - by system organ class and preferred term - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	TE risk factors			No TE risk factors			Total		
	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]
Conjunctivitis	0			1	(0.7)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Fungal infection	0			1	(0.7)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Fungal skin infection	0			1	(0.7)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Gastroenteritis	0			3	(2.1)	4 [0.0]	3	(1.6)	4 [0.0]
Gastroenteritis bacterial	0			1	(0.7)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Gastroenteritis norovirus	0			1	(0.7)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Gastroenteritis viral	0			3	(2.1)	4 [0.0]	3	(1.6)	4 [0.0]
Haematoma infection	0			1	(0.7)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Hordeolum	0			1	(0.7)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Localised infection	0			2	(1.4)	2 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
Lower respiratory tract infection	0			1	(0.7)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Oral herpes	0			1	(0.7)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Respiratory tract infection viral	0			1	(0.7)	2 [0.0]	1	(0.5)	2 [0.0]
Skin infection	0			1	(0.7)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Tooth abscess	0			2	(1.4)	2 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
Viral upper respiratory tract infection	0			3	(2.1)	3 [0.0]	3	(1.6)	3 [0.0]
General disorders and administration site conditions	17	(37.8)	45 [0.7]	47	(33.6)	94 [0.6]	64	(34.6)	139 [0.6]
Injection site haematoma	4	(8.9)	8 [0.1]	6	(4.3)	15 [0.1]	10	(5.4)	23 [0.1]
Injection site haemorrhage	3	(6.7)	11 [0.2]	5	(3.6)	6 [0.0]	8	(4.3)	17 [0.1]
Injection site bruising	3	(6.7)	7 [0.1]	9	(6.4)	13 [0.1]	12	(6.5)	20 [0.1]
Injection site erythema	3	(6.7)	4 [0.1]	10	(7.1)	13 [0.1]	13	(7.0)	17 [0.1]
Fatigue	2	(4.4)	2 [0.0]	1	(0.7)	1 [0.0]	3	(1.6)	3 [0.0]
Influenza like illness	2	(4.4)	2 [0.0]	0			2	(1.1)	2 [0.0]
Injection site pruritus	2	(4.4)	2 [0.0]	3	(2.1)	4 [0.0]	5	(2.7)	6 [0.0]
Injection site urticaria	1	(2.2)	3 [0.0]	2	(1.4)	4 [0.0]	3	(1.6)	7 [0.0]
Face oedema	1	(2.2)	1 [0.0]	0			1	(0.5)	1 [0.0]
General physical health deterioration	1	(2.2)	1 [0.0]	0			1	(0.5)	1 [0.0]
Granuloma	1	(2.2)	1 [0.0]	0			1	(0.5)	1 [0.0]
Puncture site haemorrhage	1	(2.2)	1 [0.0]	0			1	(0.5)	1 [0.0]
Pyrexia	1	(2.2)	1 [0.0]	11	(7.9)	12 [0.1]	12	(6.5)	13 [0.1]
Vaccination site pain	1	(2.2)	1 [0.0]	1	(0.7)	1 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
Asthenia	0			1	(0.7)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Chest pain	0			2	(1.4)	2 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, TE: thromboembolic, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for TE risk factors column.

Adverse events on concizumab - by baseline thromboembolic risk based on MedDRA search - by system organ class and preferred term - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	TE risk factors			No TE risk factors			Total		
	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]
Chills	0			1	(0.7)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Exercise tolerance decreased	0			1	(0.7)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Facial pain	0			1	(0.7)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Hunger	0			1	(0.7)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Inflammation	0			1	(0.7)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Injection site hypoaesthesia	0			1	(0.7)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Injection site induration	0			2	(1.4)	2 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
Injection site pain	0			1	(0.7)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Injection site rash	0			2	(1.4)	2 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
Injection site reaction	0			2	(1.4)	2 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
Injection site swelling	0			3	(2.1)	3 [0.0]	3	(1.6)	3 [0.0]
Mucosal disorder	0			1	(0.7)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Oedema peripheral	0			2	(1.4)	2 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
Pain	0			1	(0.7)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Peripheral swelling	0			2	(1.4)	2 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
Gastrointestinal disorders	11	(24.4)	22 [0.3]	25	(17.9)	50 [0.3]	36	(19.5)	72 [0.3]
Diarrhoea	3	(6.7)	4 [0.1]	6	(4.3)	6 [0.0]	9	(4.9)	10 [0.0]
Nausea	3	(6.7)	3 [0.0]	0			3	(1.6)	3 [0.0]
Dental caries	2	(4.4)	3 [0.0]	2	(1.4)	5 [0.0]	4	(2.2)	8 [0.0]
Abdominal pain lower	2	(4.4)	2 [0.0]	0			2	(1.1)	2 [0.0]
Gastric polyps	2	(4.4)	2 [0.0]	0			2	(1.1)	2 [0.0]
Abdominal pain	1	(2.2)	1 [0.0]	3	(2.1)	4 [0.0]	4	(2.2)	5 [0.0]
Chronic gastritis	1	(2.2)	1 [0.0]	1	(0.7)	1 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
Constipation	1	(2.2)	1 [0.0]	3	(2.1)	3 [0.0]	4	(2.2)	4 [0.0]
Gastrooesophageal reflux disease	1	(2.2)	1 [0.0]	1	(0.7)	1 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
Haemorrhoids	1	(2.2)	1 [0.0]	0			1	(0.5)	1 [0.0]
Mallory-Weiss syndrome	1	(2.2)	1 [0.0]	0			1	(0.5)	1 [0.0]
Toothache	1	(2.2)	1 [0.0]	4	(2.9)	5 [0.0]	5	(2.7)	6 [0.0]
Vomiting	1	(2.2)	1 [0.0]	5	(3.6)	5 [0.0]	6	(3.2)	6 [0.0]
Anal fistula	0			1	(0.7)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Breath odour	0			1	(0.7)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Dyspepsia	0			1	(0.7)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Dysphagia	0			2	(1.4)	3 [0.0]	2	(1.1)	3 [0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, TE: thromboembolic, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for TE risk factors column.

Adverse events on concizumab - by baseline thromboembolic risk based on MedDRA search - by system organ class and preferred term - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	TE risk factors			No TE risk factors			Total		
	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]
Flatulence	0			1	(0.7)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Food poisoning	0			1	(0.7)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Gastritis	0			2	(1.4)	3 [0.0]	2	(1.1)	3 [0.0]
Gastrointestinal haemorrhage	0			1	(0.7)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Haematemesis	0			1	(0.7)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Haemorrhoids thrombosed	0			1	(0.7)	3 [0.0]	1	(0.5)	3 [0.0]
Lip discolouration	0			1	(0.7)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Lip swelling	0			1	(0.7)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Melaena	0			1	(0.7)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Oral mucosal blistering	0			1	(0.7)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Musculoskeletal and connective tissue disorders	11	(24.4)	22 [0.3]	42	(30.0)	96 [0.6]	53	(28.6)	118 [0.5]
Arthralgia	4	(8.9)	8 [0.1]	16	(11.4)	26 [0.2]	20	(10.8)	34 [0.1]
Haemophilic arthropathy	2	(4.4)	3 [0.0]	1	(0.7)	1 [0.0]	3	(1.6)	4 [0.0]
Osteoporosis	2	(4.4)	3 [0.0]	0			2	(1.1)	3 [0.0]
Back pain	1	(2.2)	1 [0.0]	6	(4.3)	8 [0.0]	7	(3.8)	9 [0.0]
Joint swelling	1	(2.2)	1 [0.0]	4	(2.9)	4 [0.0]	5	(2.7)	5 [0.0]
Muscle haemorrhage	1	(2.2)	1 [0.0]	1	(0.7)	1 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
Muscle spasms	1	(2.2)	1 [0.0]	0			1	(0.5)	1 [0.0]
Musculoskeletal chest pain	1	(2.2)	1 [0.0]	2	(1.4)	3 [0.0]	3	(1.6)	4 [0.0]
Pain in extremity	1	(2.2)	1 [0.0]	3	(2.1)	3 [0.0]	4	(2.2)	4 [0.0]
Periarthritis	1	(2.2)	1 [0.0]	0			1	(0.5)	1 [0.0]
Tendonitis	1	(2.2)	1 [0.0]	1	(0.7)	2 [0.0]	2	(1.1)	3 [0.0]
Arthritis	0			2	(1.4)	3 [0.0]	2	(1.1)	3 [0.0]
Arthropathy	0			3	(2.1)	3 [0.0]	3	(1.6)	3 [0.0]
Bone pain	0			1	(0.7)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Bursitis	0			1	(0.7)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Groin pain	0			3	(2.1)	4 [0.0]	3	(1.6)	4 [0.0]
Haemarthrosis	0			2	(1.4)	2 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
Joint range of motion decreased	0			1	(0.7)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Muscle atrophy	0			1	(0.7)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Muscle contracture	0			1	(0.7)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Muscle tightness	0			1	(0.7)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Musculoskeletal stiffness	0			3	(2.1)	3 [0.0]	3	(1.6)	3 [0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, TE: thromboembolic, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for TE risk factors column.

Adverse events on concizumab - by baseline thromboembolic risk based on MedDRA search - by system organ class and preferred term - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	TE risk factors		No TE risk factors		Total	
	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]
Myalgia	0		6 (4.3)	8 [0.0]	6 (3.2)	8 [0.0]
Neck pain	0		3 (2.1)	10 [0.1]	3 (1.6)	10 [0.0]
Osteoarthritis	0		2 (1.4)	2 [0.0]	2 (1.1)	2 [0.0]
Scoliosis	0		1 (0.7)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]
Spinal osteoarthritis	0		1 (0.7)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]
Synovial cyst	0		1 (0.7)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]
Synovitis	0		3 (2.1)	3 [0.0]	3 (1.6)	3 [0.0]
Tendon calcification	0		1 (0.7)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]
Injury, poisoning and procedural complications	10 (22.2)	27 [0.4]	31 (22.1)	42 [0.2]	41 (22.2)	69 [0.3]
Ligament sprain	2 (4.4)	3 [0.0]	3 (2.1)	3 [0.0]	5 (2.7)	6 [0.0]
Contusion	1 (2.2)	9 [0.1]	2 (1.4)	3 [0.0]	3 (1.6)	12 [0.1]
Overdose	1 (2.2)	3 [0.0]	3 (2.1)	3 [0.0]	4 (2.2)	6 [0.0]
Skin laceration	1 (2.2)	3 [0.0]	0		1 (0.5)	3 [0.0]
Tooth fracture	1 (2.2)	2 [0.0]	1 (0.7)	1 [0.0]	2 (1.1)	3 [0.0]
Hand fracture	1 (2.2)	1 [0.0]	0		1 (0.5)	1 [0.0]
Joint injury	1 (2.2)	1 [0.0]	2 (1.4)	2 [0.0]	3 (1.6)	3 [0.0]
Muscle rupture	1 (2.2)	1 [0.0]	0		1 (0.5)	1 [0.0]
Post procedural haematoma	1 (2.2)	1 [0.0]	0		1 (0.5)	1 [0.0]
Subdural haemorrhage	1 (2.2)	1 [0.0]	0		1 (0.5)	1 [0.0]
Underdose	1 (2.2)	1 [0.0]	0		1 (0.5)	1 [0.0]
Vaccination complication	1 (2.2)	1 [0.0]	3 (2.1)	5 [0.0]	4 (2.2)	6 [0.0]
Animal bite	0		1 (0.7)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]
Fall	0		5 (3.6)	5 [0.0]	5 (2.7)	5 [0.0]
Femur fracture	0		1 (0.7)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]
Humerus fracture	0		1 (0.7)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]
Incorrect dose administered	0		1 (0.7)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]
Limb injury	0		3 (2.1)	4 [0.0]	3 (1.6)	4 [0.0]
Muscle injury	0		1 (0.7)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]
Patella fracture	0		1 (0.7)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]
Post procedural discomfort	0		1 (0.7)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]
Post-traumatic neck syndrome	0		1 (0.7)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]
Post-traumatic pain	0		2 (1.4)	2 [0.0]	2 (1.1)	2 [0.0]
Radius fracture	0		1 (0.7)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, TE: thromboembolic, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for TE risk factors column.

Adverse events on concizumab - by baseline thromboembolic risk based on MedDRA search - by system organ class and preferred term - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	TE risk factors		No TE risk factors		Total	
	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]
Rib fracture	0		1 (0.7)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]
Road traffic accident	0		1 (0.7)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]
Shunt thrombosis	0		1 (0.7)	2 [0.0]	1 (0.5)	2 [0.0]
Skin injury	0		1 (0.7)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]
Investigations	9 (20.0)	18 [0.3]	24 (17.1)	70 [0.4]	33 (17.8)	88 [0.4]
Fibrin D dimer increased	5 (11.1)	5 [0.1]	12 (8.6)	20 [0.1]	17 (9.2)	25 [0.1]
Prothrombin level increased	2 (4.4)	2 [0.0]	7 (5.0)	12 [0.1]	9 (4.9)	14 [0.1]
Prothrombin fragment 1.2 increased	1 (2.2)	3 [0.0]	7 (5.0)	11 [0.1]	8 (4.3)	14 [0.1]
Blood creatinine increased	1 (2.2)	1 [0.0]	0		1 (0.5)	1 [0.0]
C-reactive protein increased	1 (2.2)	1 [0.0]	2 (1.4)	2 [0.0]	3 (1.6)	3 [0.0]
Eosinophil count increased	1 (2.2)	1 [0.0]	0		1 (0.5)	1 [0.0]
Glomerular filtration rate decreased	1 (2.2)	1 [0.0]	0		1 (0.5)	1 [0.0]
Lipoprotein increased	1 (2.2)	1 [0.0]	0		1 (0.5)	1 [0.0]
Liver function test decreased	1 (2.2)	1 [0.0]	0		1 (0.5)	1 [0.0]
Platelet count decreased	1 (2.2)	1 [0.0]	0		1 (0.5)	1 [0.0]
SARS-CoV-2 test positive	1 (2.2)	1 [0.0]	0		1 (0.5)	1 [0.0]
Activated partial thromboplastin time prolonged	0		1 (0.7)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]
Alanine aminotransferase increased	0		1 (0.7)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]
Antithrombin III decreased	0		1 (0.7)	2 [0.0]	1 (0.5)	2 [0.0]
Aspartate aminotransferase increased	0		1 (0.7)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]
Basophil count increased	0		1 (0.7)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]
Blood bilirubin increased	0		1 (0.7)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]
Blood fibrinogen decreased	0		2 (1.4)	2 [0.0]	2 (1.1)	2 [0.0]
Blood pressure diastolic increased	0		1 (0.7)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]
Fibrinolysis	0		1 (0.7)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]
Haemoglobin decreased	0		1 (0.7)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]
Hepatic enzyme increased	0		2 (1.4)	2 [0.0]	2 (1.1)	2 [0.0]
Intraocular pressure increased	0		1 (0.7)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]
Platelet count increased	0		1 (0.7)	2 [0.0]	1 (0.5)	2 [0.0]
Soluble fibrin monomer complex increased	0		1 (0.7)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]
Thrombin-antithrombin III complex increased	0		2 (1.4)	5 [0.0]	2 (1.1)	5 [0.0]
Vitamin D decreased	0		1 (0.7)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]
Weight decreased	0		1 (0.7)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, TE: thromboembolic, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for TE risk factors column.

Adverse events on concizumab - by baseline thromboembolic risk based on MedDRA search - by system organ class and preferred term - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	TE risk factors		No TE risk factors		Total	
	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]
Nervous system disorders	6 (13.3)	8 [0.1]	21 (15.0)	53 [0.3]	27 (14.6)	61 [0.3]
Headache	4 (8.9)	4 [0.1]	16 (11.4)	26 [0.2]	20 (10.8)	30 [0.1]
Disturbance in attention	1 (2.2)	1 [0.0]	0		1 (0.5)	1 [0.0]
Dizziness	1 (2.2)	1 [0.0]	0		1 (0.5)	1 [0.0]
Epilepsy	1 (2.2)	1 [0.0]	0		1 (0.5)	1 [0.0]
Hypoaesthesia	1 (2.2)	1 [0.0]	1 (0.7)	2 [0.0]	2 (1.1)	3 [0.0]
Aura	0		1 (0.7)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]
Carpal tunnel syndrome	0		1 (0.7)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]
Cervicobrachial syndrome	0		1 (0.7)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]
Loss of consciousness	0		1 (0.7)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]
Migraine	0		1 (0.7)	12 [0.1]	1 (0.5)	12 [0.1]
Migraine with aura	0		1 (0.7)	4 [0.0]	1 (0.5)	4 [0.0]
Paraesthesia	0		1 (0.7)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]
Presyncope	0		1 (0.7)	2 [0.0]	1 (0.5)	2 [0.0]
Radiculopathy	0		1 (0.7)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]
Seizure	0		1 (0.7)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]
Skin and subcutaneous tissue disorders	6 (13.3)	6 [0.1]	17 (12.1)	27 [0.2]	23 (12.4)	33 [0.1]
Dry skin	1 (2.2)	1 [0.0]	2 (1.4)	2 [0.0]	3 (1.6)	3 [0.0]
Ecchymosis	1 (2.2)	1 [0.0]	1 (0.7)	1 [0.0]	2 (1.1)	2 [0.0]
Penile ulceration	1 (2.2)	1 [0.0]	0		1 (0.5)	1 [0.0]
Pruritus	1 (2.2)	1 [0.0]	2 (1.4)	3 [0.0]	3 (1.6)	4 [0.0]
Rash	1 (2.2)	1 [0.0]	1 (0.7)	1 [0.0]	2 (1.1)	2 [0.0]
Urticaria	1 (2.2)	1 [0.0]	2 (1.4)	2 [0.0]	3 (1.6)	3 [0.0]
Alopecia	0		1 (0.7)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]
Angioedema	0		1 (0.7)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]
Blister	0		1 (0.7)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]
Dermatitis contact	0		1 (0.7)	2 [0.0]	1 (0.5)	2 [0.0]
Eczema	0		3 (2.1)	3 [0.0]	3 (1.6)	3 [0.0]
Eczema nummular	0		1 (0.7)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]
Erythema	0		1 (0.7)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]
Hyperkeratosis	0		1 (0.7)	2 [0.0]	1 (0.5)	2 [0.0]
Intertrigo	0		1 (0.7)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, TE: thromboembolic, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for TE risk factors column.

Adverse events on concizumab - by baseline thromboembolic risk based on MedDRA search - by system organ class and preferred term - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	TE risk factors		No TE risk factors		Total	
	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]
Rash maculo-papular	0		1 (0.7)	2 [0.0]	1 (0.5)	2 [0.0]
Skin exfoliation	0		1 (0.7)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]
Skin haemorrhage	0		1 (0.7)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]
Skin ulcer	0		1 (0.7)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]
Vascular disorders	6 (13.3)	6 [0.1]	5 (3.6)	5 [0.0]	11 (5.9)	11 [0.0]
Hypertension	4 (8.9)	4 [0.1]	2 (1.4)	2 [0.0]	6 (3.2)	6 [0.0]
Orthostatic hypotension	1 (2.2)	1 [0.0]	0		1 (0.5)	1 [0.0]
Shock haemorrhagic	1 (2.2)	1 [0.0]	0		1 (0.5)	1 [0.0]
Erythromelalgia	0		1 (0.7)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]
Haematoma	0		1 (0.7)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]
Haemorrhage	0		1 (0.7)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	4 (8.9)	5 [0.1]	15 (10.7)	26 [0.2]	19 (10.3)	31 [0.1]
Cough	1 (2.2)	1 [0.0]	7 (5.0)	7 [0.0]	8 (4.3)	8 [0.0]
Nasal congestion	1 (2.2)	1 [0.0]	2 (1.4)	2 [0.0]	3 (1.6)	3 [0.0]
Nasal septum deviation	1 (2.2)	1 [0.0]	1 (0.7)	1 [0.0]	2 (1.1)	2 [0.0]
Pharyngeal haemorrhage	1 (2.2)	1 [0.0]	0		1 (0.5)	1 [0.0]
Sleep apnoea syndrome	1 (2.2)	1 [0.0]	0		1 (0.5)	1 [0.0]
Catarrh	0		2 (1.4)	2 [0.0]	2 (1.1)	2 [0.0]
Haemoptysis	0		1 (0.7)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]
Nasal obstruction	0		1 (0.7)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]
Oropharyngeal pain	0		4 (2.9)	8 [0.0]	4 (2.2)	8 [0.0]
Respiratory disorder	0		1 (0.7)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]
Rhinitis allergic	0		1 (0.7)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]
Rhinorrhoea	0		2 (1.4)	2 [0.0]	2 (1.1)	2 [0.0]
Metabolism and nutrition disorders	4 (8.9)	4 [0.1]	4 (2.9)	4 [0.0]	8 (4.3)	8 [0.0]
Type 2 diabetes mellitus	2 (4.4)	2 [0.0]	0		2 (1.1)	2 [0.0]
Diabetes mellitus	1 (2.2)	1 [0.0]	0		1 (0.5)	1 [0.0]
Vitamin D deficiency	1 (2.2)	1 [0.0]	1 (0.7)	1 [0.0]	2 (1.1)	2 [0.0]
Hypercholesterolaemia	0		1 (0.7)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]
Hyperuricaemia	0		1 (0.7)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]
Iron deficiency	0		1 (0.7)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, TE: thromboembolic, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for TE risk factors column.

Adverse events on concizumab - by baseline thromboembolic risk based on MedDRA search - by system organ class and preferred term - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	TE risk factors		No TE risk factors		Total	
	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]
Renal and urinary disorders	3 (6.7)	3 [0.0]	3 (2.1)	4 [0.0]	6 (3.2)	7 [0.0]
Renal colic	1 (2.2)	1 [0.0]	0		1 (0.5)	1 [0.0]
Renal infarct	1 (2.2)	1 [0.0]	0		1 (0.5)	1 [0.0]
Ureterocele	1 (2.2)	1 [0.0]	0		1 (0.5)	1 [0.0]
Calculus urinary	0		1 (0.7)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]
Crystalluria	0		1 (0.7)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]
Dysuria	0		1 (0.7)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]
Haematuria	0		1 (0.7)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]
Surgical and medical procedures	2 (4.4)	2 [0.0]	0		2 (1.1)	2 [0.0]
Central venous catheter removal	1 (2.2)	1 [0.0]	0		1 (0.5)	1 [0.0]
Tooth restoration	1 (2.2)	1 [0.0]	0		1 (0.5)	1 [0.0]
Cardiac disorders	1 (2.2)	2 [0.0]	3 (2.1)	4 [0.0]	4 (2.2)	6 [0.0]
Angina pectoris	1 (2.2)	1 [0.0]	0		1 (0.5)	1 [0.0]
Palpitations	1 (2.2)	1 [0.0]	1 (0.7)	1 [0.0]	2 (1.1)	2 [0.0]
Congestive cardiomyopathy	0		1 (0.7)	2 [0.0]	1 (0.5)	2 [0.0]
Tachycardia	0		1 (0.7)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]
Eye disorders	1 (2.2)	2 [0.0]	4 (2.9)	9 [0.1]	5 (2.7)	11 [0.0]
Pinguecula	1 (2.2)	1 [0.0]	0		1 (0.5)	1 [0.0]
Retinal detachment	1 (2.2)	1 [0.0]	0		1 (0.5)	1 [0.0]
Conjunctival hyperaemia	0		1 (0.7)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]
Dry eye	0		1 (0.7)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]
Episcleritis	0		1 (0.7)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]
Visual field defect	0		1 (0.7)	5 [0.0]	1 (0.5)	5 [0.0]
Vitreous floaters	0		1 (0.7)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]
Blood and lymphatic system disorders	1 (2.2)	1 [0.0]	4 (2.9)	4 [0.0]	5 (2.7)	5 [0.0]
Anaemia	1 (2.2)	1 [0.0]	2 (1.4)	2 [0.0]	3 (1.6)	3 [0.0]
Blood loss anaemia	0		1 (0.7)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]
Thrombocytopenia	0		1 (0.7)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, TE: thromboembolic, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for TE risk factors column.

Adverse events on concizumab - by baseline thromboembolic risk based on MedDRA search - by system organ class and preferred term - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	TE risk factors			No TE risk factors			Total		
	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]
Congenital, familial and genetic disorders	1	(2.2)	1 [0.0]	2	(1.4)	2 [0.0]	3	(1.6)	3 [0.0]
Phimosis	1	(2.2)	1 [0.0]	0			1	(0.5)	1 [0.0]
Gilbert's syndrome	0			2	(1.4)	2 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
Hepatobiliary disorders	1	(2.2)	1 [0.0]	1	(0.7)	1 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
Fatty liver alcoholic	1	(2.2)	1 [0.0]	0			1	(0.5)	1 [0.0]
Hepatic steatosis	0			1	(0.7)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Product issues	1	(2.2)	1 [0.0]	0			1	(0.5)	1 [0.0]
Device physical property issue	1	(2.2)	1 [0.0]	0			1	(0.5)	1 [0.0]
Psychiatric disorders	1	(2.2)	1 [0.0]	4	(2.9)	4 [0.0]	5	(2.7)	5 [0.0]
Insomnia	1	(2.2)	1 [0.0]	1	(0.7)	1 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
Anxiety	0			2	(1.4)	2 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
Sleep disorder	0			1	(0.7)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Ear and labyrinth disorders	0			2	(1.4)	2 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
Deafness	0			1	(0.7)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Ear pain	0			1	(0.7)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Immune system disorders	0			4	(2.9)	8 [0.0]	4	(2.2)	8 [0.0]
Hypersensitivity	0			4	(2.9)	8 [0.0]	4	(2.2)	8 [0.0]
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0			1	(0.7)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Skin papilloma	0			1	(0.7)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Reproductive system and breast disorders	0			1	(0.7)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Scrotal ulcer	0			1	(0.7)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, TE: thromboembolic, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for TE risk factors column.

7.3.11 Adverse events of special interest on concizumab - thromboembolic events - MedDRA search - listing - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

AE no.	Duration (Days)	SOC/ PT/ Reported term	Serious	Severity/ Relationship	Action/ Outcome	Treatment-emergent Or On-treatment
Trial ID/Subject ID/Age/Arm/BMI/Race/Haemophilia type						
4255/[redacted]501/2[redacted].0/Concizumab/23.9/White/HA						
8	3	Gastrointestinal disorders/ Haemorrhoids thrombosed/ ANAL VENOUS THROMBOSIS	No	Moderate/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Yes
9	4	Gastrointestinal disorders/ Haemorrhoids thrombosed/ ANAL VENOUS THROMBOSIS	No	Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Yes
13	10	Gastrointestinal disorders/ Haemorrhoids thrombosed/ ANAL VENOUS THROMBOSIS	No	Moderate/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Yes
4311/[redacted]071/2[redacted].0/Concizumab PPX/36.9/White/HBwI						
2	205	Renal and urinary disorders/ Renal infarct/ RENAL INFARCT	Yes	Severe/ Possible	Drug withdrawn/ Recovered with sequelae	Yes
4311/[redacted]071/4[redacted].0/Concizumab PPX/27.4/White/HAwI						
3	.	Injury, poisoning and procedural complications/ Shunt thrombosis/ PARTIAL SHUNTTHROMBOSIS LEFT FOREARM AFTER SHUNT PUNCTURE	No	Mild/ Unlikely	N/A/ Not Recovered	Yes
4	.	Injury, poisoning and procedural complications/ Shunt thrombosis/ COMPLETE SHUNT THROMBOSIS - LEFT FOREARM	No	Severe/ Unlikely	N/A/ Not Recovered	Yes

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, BMI: body mass index, AE: adverse event, SOC: system organ class, PT: preferred term. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded.

7.3.12 Hypersensitivity reactions on concizumab - MedDRA search - listing - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

AE no.	Duration (Days)	SOC/ PT/ Reported term	Serious	Severity/ Relationship	Action/ Outcome	Treatment-emergent Or On-treatment
Trial ID/Subject ID/Age/Arm/BMI/Race/Haemophilia type						
4159/[redacted]002/3[redacted].0/Concizumab 0.25 mg/kg/23.8/White/HA						
3	8	Skin and subcutaneous tissue disorders/ Rash maculo-papular/ MACULO- PAPULAR RASH ON LEGS AND TORSO	No	Mild/ Possible	Dose not changed/ Recovered	Yes
4	9	Skin and subcutaneous tissue disorders/ Rash maculo-papular/ MACULOPAPULAR RASH RIGHT FORARM	No	Mild/ Unlikely	N/A/ Recovered	Yes
4159/[redacted]001/3[redacted].0/Concizumab 0.80 mg/kg/23.6/Asian/HA						
1	4	Skin and subcutaneous tissue disorders/ Eczema/ ECZEMA AT LEFT FOREARM	No	Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Yes
4255/[redacted]501/6[redacted].0/Concizumab/30.7/White/HA						
3	2	Skin and subcutaneous tissue disorders/ Rash/ RASH ON UPPER CHEST	No	Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Yes
4255/[redacted]501/4[redacted].0/Concizumab/17.8/White/HA						
1	1	Immune system disorders/ Hypersensitivity/ HYPERSENSITIVITY REACTION	No	Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Yes
2	1	Immune system disorders/ Hypersensitivity/ HYPERSENSITIVITY REACTION	No	Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Yes
3	1	Immune system disorders/ Hypersensitivity/ HYPERSENSITIVITY REACTION	No	Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Yes
4255/[redacted]501/2[redacted].0/Concizumab/23.9/White/HA						
15	73	Skin and subcutaneous tissue disorders/ Eczema nummular/ NUMMULAR EXCEMA RIGHT HAND	No	Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Yes
4255/[redacted]502/2[redacted].0/Concizumab/25.3/White/HA						

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, BMI: body mass index, AE: adverse event, SOC: system organ class, PT: preferred term. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded.

Hypersensitivity reactions on concizumab - MedDRA search - listing - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

AE no.	Duration (Days)	SOC/ PT/ Reported term	Serious	Severity/ Relationship	Action/ Outcome	Treatment-emergent Or On-treatment
15	1	Skin and subcutaneous tissue disorders/ Urticaria/ URTICARIA ON HIS FACE (AFTER THE MAJEZIK (FLURBIPROFEN) INTAKE)	No	Moderate/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Yes
16	1	Skin and subcutaneous tissue disorders/ Angioedema/ ANGIOEDEMA ON HIS FACE (AFTER THE MAJEZIK (FLURBIPROFEN) INTAKE)	No	Moderate/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Yes
4311/[redacted]074/1[redacted].0/Concizumab PPX/20.1/White/HAwI						
5	4	General disorders and administration site conditions/ Face oedema/ EDEMA OF THE LEFT MAXILLARY SINUS	No	Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Yes
4311/[redacted]072/1[redacted].0/Concizumab PPX/26.3/White/HAwI						
3	8	Gastrointestinal disorders/ Lip swelling/ TRAUMATIC SWELLING OF THE LOWER LIP	No	Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Yes
4311/[redacted]074/1[redacted].0/Concizumab PPX/28.7/White/HBwI						
6	15	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/ Rhinitis allergic/ ALLERGIC RHINITIS	No	Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Yes
4	2	Skin and subcutaneous tissue disorders/ Urticaria/ URTICARIA AT CHEST AND LIMBS	No	Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Yes
4311/[redacted]071/4[redacted].0/Concizumab PPX/32.5/White/HAwI						
1	15	Skin and subcutaneous tissue disorders/ Eczema/ ECZEMA FLARE - TO RIGHT AXILLA, LEFT UPPER ARM AND LEFT UPPER BACK	No	Moderate/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Yes
4311/[redacted]072/1[redacted].0/Concizumab PPX/26.4/White/HBwI						

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, BMI: body mass index, AE: adverse event, SOC: system organ class, PT: preferred term. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded.

Hypersensitivity reactions on concizumab - MedDRA search - listing - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

AE no.	Duration (Days)	SOC/ PT/ Reported term	Serious	Severity/ Relationship	Action/ Outcome	Treatment-emergent Or On-treatment
Trial ID/Subject ID/Age/Arm/BMI/Race/Haemophilia type						
1	1	General disorders and administration site conditions/ Injection site urticaria/ INJECTION SITE URTICARIA	No	Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Yes
2	1	General disorders and administration site conditions/ Injection site urticaria/ INJECTION SITE URTICARIA	No	Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Yes
7	1	General disorders and administration site conditions/ Injection site urticaria/ INJECTION SITE URTICARIA	No	Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Yes
8	8	Immune system disorders/ Hypersensitivity/ ALLERGIC REACTION	Yes	Severe/ Probable	Drug interrupted/ Recovered	Yes
4311/[redacted]073/2[redacted].0/Concizumab PPX/35.9/White/HBwI						
4	42	Skin and subcutaneous tissue disorders/ Urticaria/ URTICARIA, LOCALIZED	No	Moderate/ Unlikely	N/A/ Recovered	Yes
7	15	General disorders and administration site conditions/ Injection site urticaria/ SITE INJECTION REACTION URTICARIA LOCALIZED	No	Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Yes
9	15	General disorders and administration site conditions/ Injection site urticaria/ SITE INJECTION REACTION URTICARIA LOCALIZED	No	Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Yes
8	5	General disorders and administration site conditions/ Injection site urticaria/ SITE INJECTION REACTION URITCARIA LOCALIZED	No	Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Yes
4311/[redacted]071/1[redacted].0/Concizumab PPX/21.9/White/HBwI						
1	7	General disorders and administration site conditions/ Injection site rash/ EXANTEMA AT THE SITE OF INJECTION APLICATON, PROGRESSIVE DESPITE CHANGE OF THE PEN	No	Moderate/ Probable	Drug interrupted/ Recovered	Yes
2	10	Immune system disorders/ Hypersensitivity/ HYPERSENSITIVITY	No	Moderate/ Possible	Drug withdrawn/ Recovered	Yes

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, BMI: body mass index, AE: adverse event, SOC: system organ class, PT: preferred term. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded.

Hypersensitivity reactions on concizumab - MedDRA search - listing - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

AE no.	Duration (Days)	SOC/ PT/ Reported term	Serious	Severity/ Relationship	Action/ Outcome	Treatment-emergent Or On-treatment
Trial ID/Subject ID/Age/Arm/BMI/Race/Haemophilia type						
4311/[redacted]071/4[redacted].0/Concizumab PPX/19.9/Asian/HBwI						
1	30	Skin and subcutaneous tissue disorders/ Dermatitis contact/ DERMATITIS CONTACT(TAPE)	No	Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Yes
6	53	Skin and subcutaneous tissue disorders/ Dermatitis contact/ DERMATITIS CONTACT(TAPE)	No	Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Yes
10	61	Skin and subcutaneous tissue disorders/ Eczema/ ECZEMA IN THE OUTER EAR	No	Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Yes
4311/[redacted]071/1[redacted].0/Concizumab PPX/21.7/Asian/HBwI						
5	2	Skin and subcutaneous tissue disorders/ Rash/ SKIN ERUPTION(RIGHT ARM)	No	Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Yes
4311/[redacted]071/1[redacted].0/Concizumab PPX/20.5/Asian/HBwI						
7	1	General disorders and administration site conditions/ Injection site urticaria/ INJECTION SITE URTICARIA	No	Mild/ Possible	Dose not changed/ Recovered	Yes
4311/[redacted]071/2[redacted].0/Concizumab PPX/32.4/White/HAwI						
3	29	General disorders and administration site conditions/ Injection site rash/ INJECTION RASH SITE	No	Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Yes
4311/[redacted]071/1[redacted].0/Concizumab PPX/16.8/White/HBwI						
3	3	Immune system disorders/ Hypersensitivity/ ALLERGIC REACTION ON THE CHEST AND BACK	No	Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Yes
4	1	Immune system disorders/ Hypersensitivity/ ALLERGIC REACTION IN THE CHEST	No	Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Yes
7	2	Immune system disorders/ Hypersensitivity/ ALLERGIC REACTION IN THE BODY	No	Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Yes

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, BMI: body mass index, AE: adverse event, SOC: system organ class, PT: preferred term. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded.

7.3.13 Injection site reactions on concizumab - MedDRA search - listing - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

AE no.	Duration (Days)	SOC/ PT/ Reported term	Serious	Severity/ Relationship	Action/ Outcome	Treatment-emergent Or On-treatment
Trial ID/Subject ID/Age/Arm/BMI/Race/Haemophilia type						
4159/[redacted]002/3[redacted].0/Concizumab 0.50 mg/kg/28.7/White/HA						
4	8	General disorders and administration site conditions/ Injection site erythema/ ERYTHEMA AT INJECTION SITE	No	Mild/ Probable	N/A/ Recovered	Yes
4159/[redacted]001/3[redacted].0/Concizumab 0.25 mg/kg/26.5/Asian/HA						
4	5	General disorders and administration site conditions/ Injection site erythema/ REDNESS ON INJECTION SITE	No	Mild/ Possible	Dose not changed/ Recovered	Yes
4255/[redacted]502/1[redacted].0/Concizumab/22.6/Asian/HA						
1	17	General disorders and administration site conditions/ Injection site swelling/ INJECTION SITE REACTION (SWELLING)	No	Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Yes
5	4	General disorders and administration site conditions/ Injection site bruising/ INJECTION SITE BRUISE	No	Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Yes
6	4	General disorders and administration site conditions/ Injection site bruising/ INJECTION SITE BRUISE	No	Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Yes
4255/[redacted]501/2[redacted].0/Concizumab/31.1/NA/HA						
1	17	General disorders and administration site conditions/ Injection site bruising/ INJECTION SITE BRUISING	No	Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Yes
4255/[redacted]501/6[redacted].0/Concizumab/20.7/NA/HA						
1	11	General disorders and administration site conditions/ Injection site bruising/ ECCHYMOSIS(INJECTION SITE BRUISE)	No	Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Yes
2	11	General disorders and administration site conditions/ Injection site bruising/ ECCHYMOSIS (INJECTION SITE BRUISE)	No	Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Yes
4	15	General disorders and administration site conditions/ Injection site haematoma/ INJECTION SITE HAEMATOMA (PERIOMBILICAL HEMATOMA)	No	Moderate/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Yes

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, BMI: body mass index, AE: adverse event, SOC: system organ class, PT: preferred term. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded.

Injection site reactions on concizumab - MedDRA search - listing - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

AE no.	Duration (Days)	SOC/ PT/ Reported term	Serious	Severity/ Relationship	Action/ Outcome	Treatment-emergent Or On-treatment
5	14	General disorders and administration site conditions/ Injection site haematoma/ HAEMATOMA AT INJECTION SITE (UMBILICUS)	No	Moderate/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Yes
4255/[redacted]501/3[redacted].0/Concizumab/25.7/NA/HA						
3	22	General disorders and administration site conditions/ Injection site haemorrhage/ ECCHYMOSIS AT INJECTION POINT	No	Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Yes
4255/[redacted]501/4[redacted].0/Concizumab/26.7/White/HA						
5	15	General disorders and administration site conditions/ Injection site haematoma/ ABDOMINAL HAEMATOMA DUE TO SC INJECTION	No	Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Yes
4255/[redacted]501/4[redacted].0/Concizumab/29.6/White/HA						
6	16	General disorders and administration site conditions/ Injection site haematoma/ ABDOMINAL HAEMATOMA BY INJECTION	No	Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Yes
7	20	General disorders and administration site conditions/ Injection site haematoma/ ABDOMINAL HAEMATOMA BY INJECTION	No	Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Yes
4255/[redacted]501/5[redacted].0/Concizumab/26.9/White/HA						
3	12	General disorders and administration site conditions/ Injection site bruising/ INJECTION SITE BRUISING	No	Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Yes
4	13	General disorders and administration site conditions/ Injection site bruising/ INJECTION SITE BRUISING.	No	Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Yes
4255/[redacted]501/3[redacted].0/Concizumab/29.8/White/HA						
4	4	General disorders and administration site conditions/ Injection site haematoma/ INJEKTION SITE HAEMATOMA	No	Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Yes
4255/[redacted]501/4[redacted].0/Concizumab/26.8/White/HA						

Trial ID/Subject ID/Age/Arm/BMI/Race/Haemophilia type

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, BMI: body mass index, AE: adverse event, SOC: system organ class, PT: preferred term. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded.

Injection site reactions on concizumab - MedDRA search - listing - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

AE no.	Duration (Days)	SOC/ PT/ Reported term	Serious	Severity/ Relationship	Action/ Outcome	Treatment-emergent Or On-treatment
2	.	General disorders and administration site conditions/ Injection site haematoma/ INJECTION SITE HEMATOMA	No	Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Yes
Trial ID/Subject ID/Age/Arm/BMI/Race/Haemophilia type						
4255/[redacted]501/2[redacted].0/Concizumab/23.9/White/HA						
17	2	General disorders and administration site conditions/ Injection site bruising/ BRUISING AT INJECTION SITE OF CONCIZUMAB	No	Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Yes
18	2	General disorders and administration site conditions/ Injection site erythema/ REDNESS AT INJECTION SITE OF CONCIZUMAB	No	Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Yes
4255/[redacted]502/2[redacted].0/Concizumab/29.3/White/HA						
8	5	General disorders and administration site conditions/ Injection site bruising/ BRUISING AT INJECTION SITE OF CONCIZUMAB	No	Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Yes
12	27	General disorders and administration site conditions/ Injection site bruising/ BRUISING AT INJECTION SITE OF CONCIZUMAB	No	Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Yes
4255/[redacted]501/4[redacted].0/Concizumab/23.4/Asian/HA						
1	49	General disorders and administration site conditions/ Injection site induration/ INDURATION AT INJECTION SITE	No	Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Yes
4255/[redacted]502/5[redacted].0/Concizumab/22.0/Asian/HA						
3	8	General disorders and administration site conditions/ Injection site haemorrhage/ INJECTION SITE REACTION(SUBCUTANEOUS BLEED)	No	Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Yes
4	7	General disorders and administration site conditions/ Injection site haemorrhage/ INJECTION SITE REACTION(SUBCUTANEOUS BLEED)	No	Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Yes
5	3	General disorders and administration site conditions/ Injection site haemorrhage/ INJECTION SITE REACTION(SUBCUTANEOUS BLEED)	No	Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Yes

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, BMI: body mass index, AE: adverse event, SOC: system organ class, PT: preferred term. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded.

Injection site reactions on concizumab - MedDRA search - listing - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

AE no.	Duration (Days)	SOC/ PT/ Reported term	Serious	Severity/ Relationship	Action/ Outcome	Treatment-emergent Or On-treatment
8	3	General disorders and administration site conditions/ Injection site haemorrhage/ INJECTION SITE REACTION(SUBCUTANEOUS BLEED)	No	Mild/ Possible	Dose not changed/ Recovered	Yes
21	9	General disorders and administration site conditions/ Injection site haemorrhage/ INJECTION SITE REACTION (SUBCUTANEOUS BLEED)	No	Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Yes
4255/[redacted]501/4[redacted].0/Concizumab/18.8/Asian/HA						
2	1	General disorders and administration site conditions/ Injection site pruritus/ INJECTION SITE PRURITUS(RIGHT ABDOMEN)	No	Mild/ Possible	Dose not changed/ Recovered	Yes
3	3	General disorders and administration site conditions/ Injection site haemorrhage/ INJECTION SITE HAEMORRHAGE (RIGHT ABDOMEN)	No	Moderate/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Yes
4255/[redacted]502/6[redacted].0/Concizumab/27.3/Asian/HA						
3	3	General disorders and administration site conditions/ Injection site pruritus/ INJECTION SITE PRURITUS(RIGHT ABDOMEN)	No	Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Yes
4255/[redacted]501/2[redacted].0/Concizumab/19.2/White/HA						
3	10	General disorders and administration site conditions/ Injection site haemorrhage/ ECCHYMOSIS ON INJECTION POINT	No	Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Yes
4310/[redacted]401/2[redacted].0/Eptacog alfa/17.2/Asian/HBwI						
5	12	General disorders and administration site conditions/ Injection site bruising/ BRUISING AT INJECTION SITE	No	Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Yes
4310/[redacted]401/4[redacted].0/Concizumab/23.2/White/HBwI						
1	6	General disorders and administration site conditions/ Injection site haematoma/ ABDOMINAL HAEMATOMA AT INJECTION SITE	No	Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Yes
4310/[redacted]402/2[redacted].0/Concizumab/21.7/White/HBwI						

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, BMI: body mass index, AE: adverse event, SOC: system organ class, PT: preferred term. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded.

Injection site reactions on concizumab - MedDRA search - listing - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

Trial ID/Subject ID/Age/Arm/BMI/Race/Haemophilia type

AE no.	Duration (Days)	SOC/ PT/ Reported term	Serious	Severity/ Relationship	Action/ Outcome	Treatment-emergent Or On-treatment
1	3	General disorders and administration site conditions/ Injection site haematoma/ ABDOMINAL HAEMATOMA AT INJECTION SITE	No	Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Yes
2	4	General disorders and administration site conditions/ Injection site haematoma/ ABDOMINAL HAEMATOMA AT INJECTION SITE	No	Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Yes
3	3	General disorders and administration site conditions/ Injection site haematoma/ ABDOMINAL HAEMATOMA AT INJECTION SITE	No	Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Yes
4	6	General disorders and administration site conditions/ Injection site haematoma/ ABDOMINAL HAEMATOMA AT INJECTION SITE	No	Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Yes
6	2	General disorders and administration site conditions/ Injection site haematoma/ ABDOMINAL HAEMATOMA AT INJECTION SITE	No	Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Yes
7	4	General disorders and administration site conditions/ Injection site haematoma/ ABDOMINAL HAEMATOMA AT INJECTION SITE	No	Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Yes
8	4	General disorders and administration site conditions/ Injection site haematoma/ ABDOMINAL HAEMATOMA AT INJECTION SITE	No	Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Yes
9	5	General disorders and administration site conditions/ Injection site haematoma/ ABDOMINAL HAEMATOMA AT INJECTION SITE	No	Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Yes
4310/[redacted]401/2[redacted].0/Eptacog alfa/18.4/Asian/HAwI						
3	8	General disorders and administration site conditions/ Injection site bruising/ INJECTION SITE BRUISING	No	Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Yes
5	13	General disorders and administration site conditions/ Injection site bruising/ INJECTION SITE BRUISING	No	Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Yes
4310/[redacted]401/3[redacted].0/Concizumab/24.2/Asian/HBwI						

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, BMI: body mass index, AE: adverse event, SOC: system organ class, PT: preferred term. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded.

Injection site reactions on concizumab - MedDRA search - listing - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

AE no.	Duration (Days)	SOC/ PT/ Reported term	Serious	Severity/ Relationship	Action/ Outcome	Treatment-emergent Or On-treatment
Trial ID/Subject ID/Age/Arm/BMI/Race/Haemophilia type						
2	4	General disorders and administration site conditions/ Injection site haemorrhage/ INJECTION SITE REACTION(SUBCUTANEOUS BLEEDING)	No	Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Yes
3	3	General disorders and administration site conditions/ Injection site haemorrhage/ INJECTION SITE REACTION(SUBCUTANEOUS BLEEDING)	No	Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Yes
4	2	General disorders and administration site conditions/ Injection site haemorrhage/ INJECTION SITE REACTION(SUBCUTANEOUS BLEEDING)	No	Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Yes
5	19	General disorders and administration site conditions/ Injection site haemorrhage/ INJECTION SITE REACTION(SUBCUTANEOUS BLEEDING)	No	Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Yes
6	16	General disorders and administration site conditions/ Injection site haemorrhage/ INJECTION SITE REACTION(MUSCLE BLEED)	No	Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Yes
9	20	General disorders and administration site conditions/ Puncture site haemorrhage/ CONTINUOUS BLEEDING AND THIGH HEMATOMA AFTER ARTERIAL PUNCTURE AT FEMORAL ARTERY.	Yes	Severe/ Unlikely	N/A/ Recovered	Yes
4310/[redacted]401/2[redacted].0/Concizumab/24.0/White/HAwI						
1	1	General disorders and administration site conditions/ Injection site erythema/ REDNESS AT SITE OF INJECTION	No	Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Yes
2	15	General disorders and administration site conditions/ Injection site haematoma/ SUBCOTANIOUS HEMATOMA AT INJECTION SITE	No	Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Yes
4311/[redacted]071/2[redacted].0/Concizumab PPX/21.9/White/HAwI						
3	1	General disorders and administration site conditions/ Injection site erythema/ REDNESS 3CM (SITE INJECTION REACTION) NO IDURATION	No	Mild/ Possible	Dose not changed/ Recovered	Yes
9	1	General disorders and administration site conditions/ Injection site erythema/ REDNESS (ABDOMEN) INJECTION SITE REACTION	No	Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Yes

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, BMI: body mass index, AE: adverse event, SOC: system organ class, PT: preferred term. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded.

Injection site reactions on concizumab - MedDRA search - listing - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

AE no.	Duration (Days)	SOC/ PT/ Reported term	Serious	Severity/ Relationship	Action/ Outcome	Treatment-emergent Or On-treatment
10	1	General disorders and administration site conditions/ Injection site reaction/ REDNESS ITCHING (SITE INJECTION REACTION ABDOMEN)	No	Moderate/ Possible	Dose not changed/ Recovered	Yes
15	1	General disorders and administration site conditions/ Injection site pruritus/ ITCHING AT THE INJECTION SITE	No	Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Yes
16	1	General disorders and administration site conditions/ Injection site pruritus/ INJECTION SITE REACTION (ITCHING)	No	Moderate/ Possible	Dose not changed/ Recovered	Yes
4311/[redacted]072/2[redacted].0/Concizumab PPX/18.5/White/HAwI						
3	1	General disorders and administration site conditions/ Injection site induration/ INDURATION (SITE INJECTION REACTION IS ABDOMEN) REDNESS ITCHING SCRATCHING LESIONS	No	Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Yes
12	1	General disorders and administration site conditions/ Injection site pain/ BURNS-INJECTION SITE REACTION	No	Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Yes
4311/[redacted]071/3[redacted].0/Concizumab PPX/18.7/Not Reported/HBwI						
1	3	General disorders and administration site conditions/ Injection site haemorrhage/ ECHYMOSE AT THE INJECTION SITE	No	Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Yes
2	2	General disorders and administration site conditions/ Injection site haemorrhage/ ECCHYMOSE AT THE INJECTION SITE	No	Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Yes
4311/[redacted]071/4[redacted].0/Concizumab PPX/20.7/Not Reported/HBwI						
5	.	General disorders and administration site conditions/ Injection site haemorrhage/ REPEATED ECCHYMOSIS AT THE INJECTION SITE	No	Mild/ Possible	Dose not changed/ Not Recovered	Yes
4311/[redacted]071/2[redacted].0/Concizumab PPX/21.7/White/HBwI						
4	5	General disorders and administration site conditions/ Injection site haematoma/ HEMATOMA IN INJECTION SITE	No	Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Yes

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, BMI: body mass index, AE: adverse event, SOC: system organ class, PT: preferred term. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded.

Injection site reactions on concizumab - MedDRA search - listing - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

AE no.	Duration (Days)	SOC/ PT/ Reported term	Serious	Severity/ Relationship	Action/ Outcome	Treatment-emergent Or On-treatment
4311/[redacted]072/4[redacted].0/Concizumab PPX/23.2/White/HBwI						
4	1	General disorders and administration site conditions/ Injection site erythema/ INJECTION SITE REACTION (REDNESS)	No	Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Yes
4311/[redacted]071/1[redacted].0/Concizumab PPX/22.2/White/HBwI						
3	1	General disorders and administration site conditions/ Injection site erythema/ REDNESS (INJECTION SITE REACTION)	No	Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Yes
4	1	General disorders and administration site conditions/ Injection site erythema/ ERYTHEMA AT THE INJECTION SITE	No	Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Yes
4311/[redacted]071/1[redacted].0/Concizumab PPX/17.5/White/HAwI						
1	113	General disorders and administration site conditions/ Injection site haematoma/ MILD INJECTION SITE HAEMATOMA	No	Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Yes
4311/[redacted]071/1[redacted].0/No PPX/28.3/White/HBwI						
10	1	General disorders and administration site conditions/ Injection site pruritus/ INJECTION SITE ITCHING-THIGH	No	Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Yes
4311/[redacted]072/1[redacted].0/Concizumab PPX/26.3/White/HAwI						
1	25	General disorders and administration site conditions/ Injection site erythema/ INJECTION SITE REACTION SKIN ERYTHEMA ON THE THIGH OR ABDOMEN	No	Mild/ Possible	Dose increased/ Recovered	Yes
4311/[redacted]074/1[redacted].0/Concizumab PPX/28.7/White/HBwI						
5	6	General disorders and administration site conditions/ Injection site erythema/ INJECTION SITE REACTION WITH REDNESS	No	Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Yes
4311/[redacted]071/1[redacted].0/Concizumab PPX/18.0/White/HBwI						

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, BMI: body mass index, AE: adverse event, SOC: system organ class, PT: preferred term. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded.

Injection site reactions on concizumab - MedDRA search - listing - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

AE no.	Duration (Days)	SOC/ PT/ Reported term	Serious	Severity/ Relationship	Action/ Outcome	Treatment-emergent Or On-treatment
Trial ID/Subject ID/Age/Arm/BMI/Race/Haemophilia type						
1	2	General disorders and administration site conditions/ Injection site erythema/ INJECTION SITE REACTION - REDNESS 2 CM	No	Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Yes
3	1	General disorders and administration site conditions/ Injection site hypoaesthesia/ INJECTION SITE REACTION - NUMBNESS FOR 220 MINUTES	No	Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Yes
11	1	General disorders and administration site conditions/ Injection site erythema/ INJECTION SITE REACTION - REDNESS	No	Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Yes
4311/[redacted]071/4[redacted].0/Concizumab PPX/41.0/White/HBwI						
2	35	General disorders and administration site conditions/ Injection site erythema/ ABDOMINAL WALL ERYTHEMA AT INJECTION SITE. OCCURRED 24HRS AFTER CHANGING TO USING NEW SHOWER GEL. HAD ALSO STARTED NEW CONCIZUMAB PEN. BEGAN AT SITE WHERE INJECTED.	No	Mild/ Possible	Dose not changed/ Recovered	Yes
4311/[redacted]071/2[redacted].0/Concizumab PPX/26.2/White/HBwI						
4	3	General disorders and administration site conditions/ Injection site bruising/ INJECTION SITE REACTION BRUISE	No	Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Yes
4311/[redacted]072/1[redacted].0/Concizumab PPX/26.4/White/HBwI						
1	1	General disorders and administration site conditions/ Injection site urticaria/ INJECTION SITE URTICARIA	No	Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Yes
2	1	General disorders and administration site conditions/ Injection site urticaria/ INJECTION SITE URTICARIA	No	Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Yes
7	1	General disorders and administration site conditions/ Injection site urticaria/ INJECTION SITE URTICARIA	No	Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Yes
4311/[redacted]073/2[redacted].0/Concizumab PPX/35.9/White/HBwI						

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, BMI: body mass index, AE: adverse event, SOC: system organ class, PT: preferred term. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded.

Injection site reactions on concizumab - MedDRA search - listing - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

AE no.	Duration (Days)	SOC/ PT/ Reported term	Serious	Severity/ Relationship	Action/ Outcome	Treatment-emergent Or On-treatment
Trial ID/Subject ID/Age/Arm/BMI/Race/Haemophilia type						
1	22	General disorders and administration site conditions/ Injection site haematoma/ SITE INJECTION REACTION HEMATOMA	No	Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Yes
2	13	General disorders and administration site conditions/ Injection site erythema/ SITE INJECTION REACTION ERYTHEMA	No	Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Yes
3	13	General disorders and administration site conditions/ Injection site erythema/ SITE INJECTION REACTION ERYTHEMA	No	Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Yes
7	15	General disorders and administration site conditions/ Injection site urticaria/ SITE INJECTION REACTION URTICARIA LOCALIZED	No	Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Yes
9	15	General disorders and administration site conditions/ Injection site urticaria/ SITE INJECTION REACTION URTICARIA LOCALIZED	No	Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Yes
8	5	General disorders and administration site conditions/ Injection site urticaria/ SITE INJECTION REACTION URITCARIA LOCALIZED	No	Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Yes
11	4	General disorders and administration site conditions/ Injection site haematoma/ SITE INJECTION REACTION HEMATOMA	No	Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Yes
15	8	General disorders and administration site conditions/ Injection site haematoma/ INJECTION SITE REACTION HEMATOMA	No	Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Yes
16	6	General disorders and administration site conditions/ Injection site haematoma/ INJECTION SITE RAACTION HAEMATOMA	No	Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Yes
4311/[redacted]072/1[redacted].0/Concizumab PPX/23.8/Asian/HBwI						
1	10	General disorders and administration site conditions/ Injection site bruising/ SMALL BRUISE AT INJECTION SITE OVER THE ABDOMEN	No	Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Yes
4311/[redacted]072/5[redacted].0/Concizumab PPX/26.9/White/HAwI						

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, BMI: body mass index, AE: adverse event, SOC: system organ class, PT: preferred term. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded.

Injection site reactions on concizumab - MedDRA search - listing - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

AE no.	Duration (Days)	SOC/ PT/ Reported term	Serious	Severity/ Relationship	Action/ Outcome	Treatment-emergent Or On-treatment
4	2	General disorders and administration site conditions/ Injection site bruising/ BRUISE AT INJECTION SITE	No	Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Yes
2	1	General disorders and administration site conditions/ Injection site bruising/ SMALL BRUISE AT INJECTION SITE	No	Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Yes
4311/[redacted]073/4[redacted].0/Concizumab PPX/24.3/White/HAwI						
3	9	General disorders and administration site conditions/ Injection site bruising/ SMALL BRUISE AT INJECTION SITE	No	Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Yes
4	8	General disorders and administration site conditions/ Injection site bruising/ SMALL BRUISE AT INJECTION SITE	No	Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Yes
2	8	General disorders and administration site conditions/ Injection site bruising/ LEFT UMBILICUS BRUISE AT INJECTION SITE	No	Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Yes
4311/[redacted]071/2[redacted].0/Concizumab PPX/14.6/Asian/HAwI						
1	3	General disorders and administration site conditions/ Injection site erythema/ INJECTION SITE REACTION (REDNESS)	No	Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Yes
2	3	General disorders and administration site conditions/ Injection site pruritus/ INJECTION SITE REACTION (ITCHING)	No	Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Yes
4311/[redacted]071/1[redacted].0/Concizumab PPX/21.9/White/HBwI						
1	7	General disorders and administration site conditions/ Injection site rash/ EXANTEMA AT THE SITE OF INJECTION APLICATON, PROGRESSIVE DESPITE CHANGE OF THE PEN	No	Moderate/ Probable	Drug interrupted/ Recovered	Yes
4311/[redacted]071/4[redacted].0/Concizumab PPX/19.9/Asian/HBwI						
8	2	General disorders and administration site conditions/ Injection site swelling/ INJECTION SITE SWELLING	No	Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Yes

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, BMI: body mass index, AE: adverse event, SOC: system organ class, PT: preferred term. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded.

Injection site reactions on concizumab - MedDRA search - listing - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

AE no.	Duration (Days)	SOC/ PT/ Reported term	Serious	Severity/ Relationship	Action/ Outcome	Treatment-emergent Or On-treatment
Trial ID/Subject ID/Age/Arm/BMI/Race/Haemophilia type						
4311/[redacted]071/1[redacted].0/Concizumab PPX/21.7/Asian/HBwI						
3	33	General disorders and administration site conditions/ Injection site haemorrhage/ INJECTION SITE BLEEDING ON RIGHT ABDOMEN	No	Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Yes
4311/[redacted]071/1[redacted].0/Concizumab PPX/20.5/Asian/HBwI						
7	1	General disorders and administration site conditions/ Injection site urticaria/ INJECTION SITE URTICARIA	No	Mild/ Possible	Dose not changed/ Recovered	Yes
4311/[redacted]071/3[redacted].0/Concizumab PPX/27.9/Asian/HBwI						
1	29	General disorders and administration site conditions/ Injection site reaction/ INJECTION SITE PURPURA RIGHT LOWER ABDOMEN	No	Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Yes
4311/[redacted]071/2[redacted].0/Concizumab PPX/32.4/White/HAwI						
3	29	General disorders and administration site conditions/ Injection site rash/ INJECTION RASH SITE	No	Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Yes
4311/[redacted]071/2[redacted].0/Concizumab PPX/16.8/White/HBwI						
1	3	General disorders and administration site conditions/ Injection site swelling/ INJECTION SITE SWELLING	No	Mild/ Possible	Dose not changed/ Recovered	Yes

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, BMI: body mass index, AE: adverse event, SOC: system organ class, PT: preferred term. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded.

7.3.14 Medication errors on concizumab - MedDRA search - listing - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

AE no.	Duration (Days)	SOC/ PT/ Reported term	Serious	Severity/ Relationship	Action/ Outcome	Treatment-emergent Or On-treatment
Trial ID/Subject ID/Age/Arm/BMI/Race/Haemophilia type						
4159/[redacted]001/2[redacted].0/Concizumab 0.80 mg/kg/23.3/Other/HA						
1	2	Injury, poisoning and procedural complications/ Incorrect dose administered/ WRONG DOSE INJECTED	No	Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Yes
4310/[redacted]401/2[redacted].0/Concizumab/20.7/Asian/HAwI						
2	2	Injury, poisoning and procedural complications/ Overdose/ OVERDOSE CONCIZUMAB	No	Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Yes
4311/[redacted]071/3[redacted].0/Concizumab PPX/30.1/White/HAwI						
1	1	Injury, poisoning and procedural complications/ Overdose/ ASYMPTOMATIC IP OVERDOSE- 105 INCREMENTS WERE GIVEN INSTEAD OF 21 INCREMENTS	No	Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Yes
4311/[redacted]071/6[redacted].0/Concizumab PPX/23.2/White/HAwI						
3	28	Injury, poisoning and procedural complications/ Overdose/ OVERDOSE OF CONCIZUMAB.	No	Mild/ Unlikely	N/A/ Recovered	Yes
4	84	Injury, poisoning and procedural complications/ Overdose/ OVERDOSE OF CONCIZUMAB.	No	Mild/ Unlikely	N/A/ Recovered	Yes
5	31	Injury, poisoning and procedural complications/ Overdose/ OVERDOSE OF CONCIZUMAB.	No	Mild/ Unlikely	N/A/ Recovered	Yes
4311/[redacted]072/5[redacted].0/Concizumab PPX/26.9/White/HAwI						
3	29	Injury, poisoning and procedural complications/ Overdose/ OVERDOSE OF CONCIZUMAB.	No	Mild/ Unlikely	N/A/ Recovered	Yes
4311/[redacted]073/4[redacted].0/Concizumab PPX/24.3/White/HAwI						
15	48	Injury, poisoning and procedural complications/ Underdose/ UNDERDOSE OF CONCIZUMAB.	No	Mild/ Unlikely	N/A/ Recovered	Yes

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, BMI: body mass index, AE: adverse event, SOC: system organ class, PT: preferred term. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded.

コンシズマブ（遺伝子組換え）

2.7.4.7. 付録
4. 臨床検査値の評価

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

Table of contents

Page

7.4.1 Coagulation - D-dimer vs concizumab - scatter plot - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311 2

7.4.2 Coagulation - prothrombin fragments 1 + 2 vs concizumab - scatter plot - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311 3

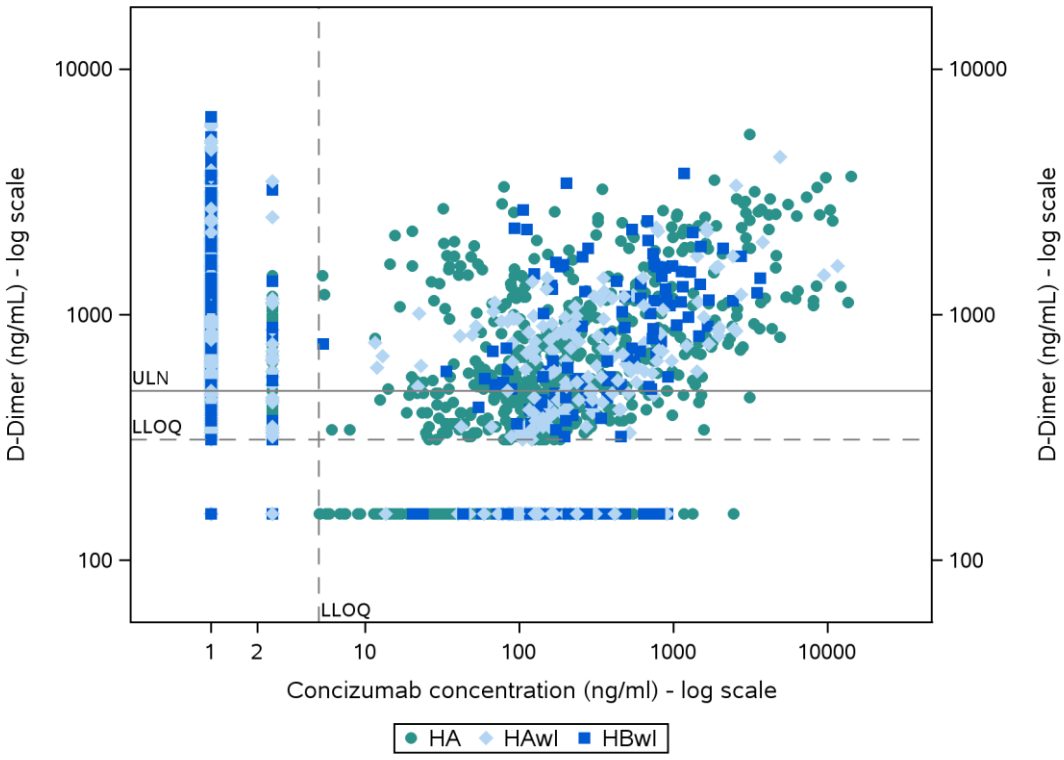
7.4.3 Biochemistry - total bilirubin versus ALT and AST - scatter plot - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311 4

7.4.4 Biochemistry - ALT while on concizumab - by hepatic function - box plot - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311 5

7.4.5 Biochemistry - AST while on concizumab - by hepatic function - box plot - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311 6

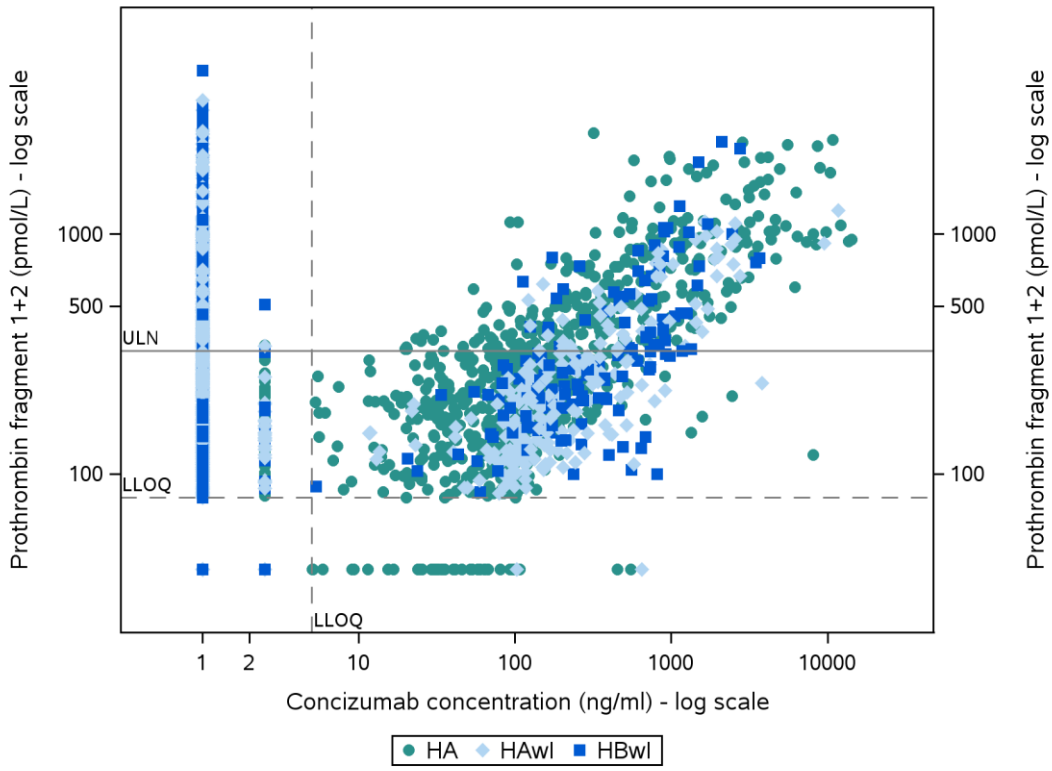
7.4 Clinical laboratory evaluations and other safety observations

7.4.1 Coagulation - D-dimer vs concizumab - scatter plot - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311



HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors.
nn7415/nn7415-summary/safety_fda_nda_20220527_er
27MAY2022:16:39:17 - f-scatteddim-haemtype.sas/f-scatterddim-haemtype.png

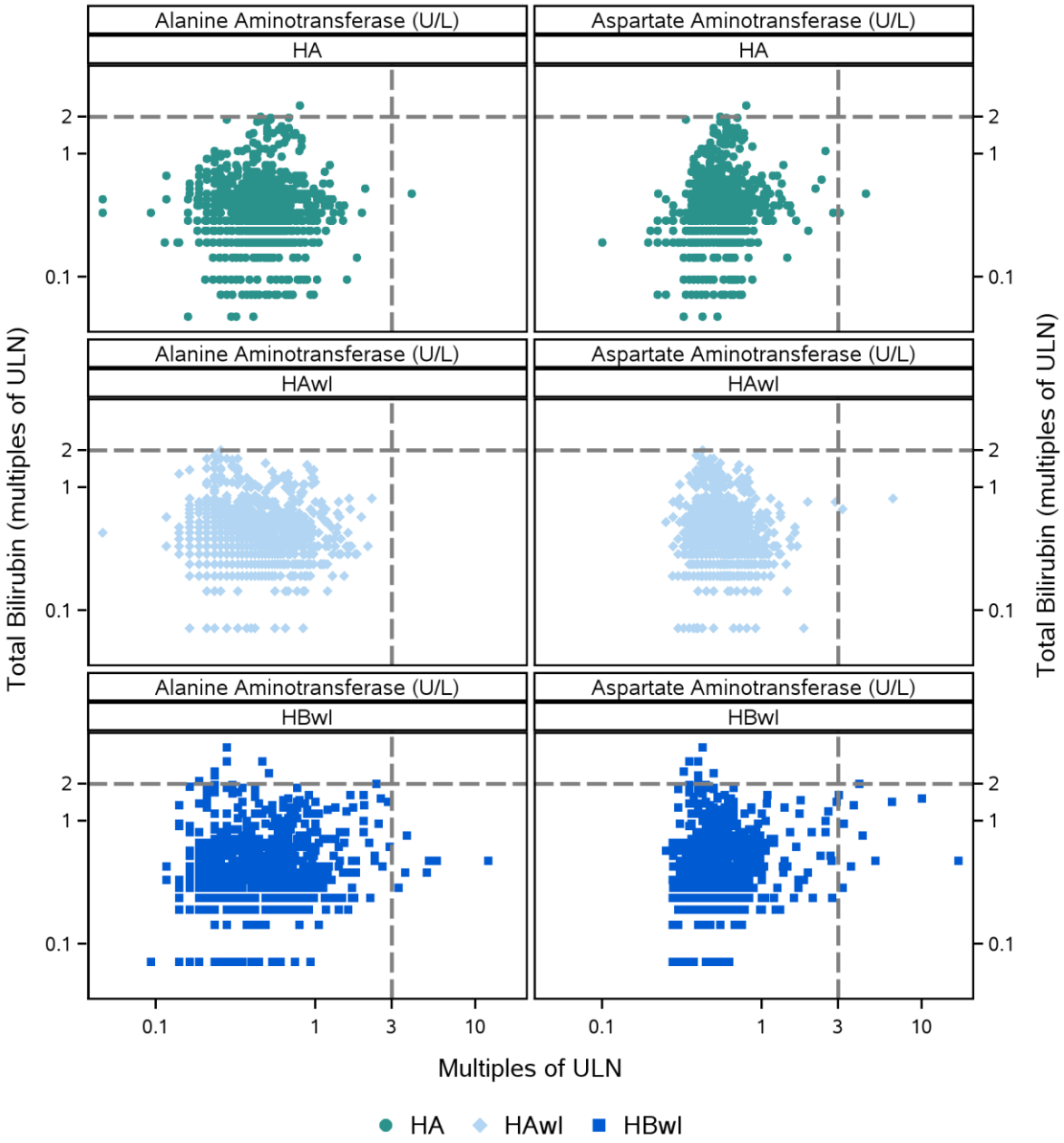
7.4.2 Coagulation - prothrombin fragments 1 + 2 vs concizumab - scatter plot - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311



HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors.

nn7415/nn7415-summary/safety_fda_nda_20220527_er
27MAY2022:16:39:13 - f-scatterf12-haemtype.sas/f-scatterf12-haemtype.png

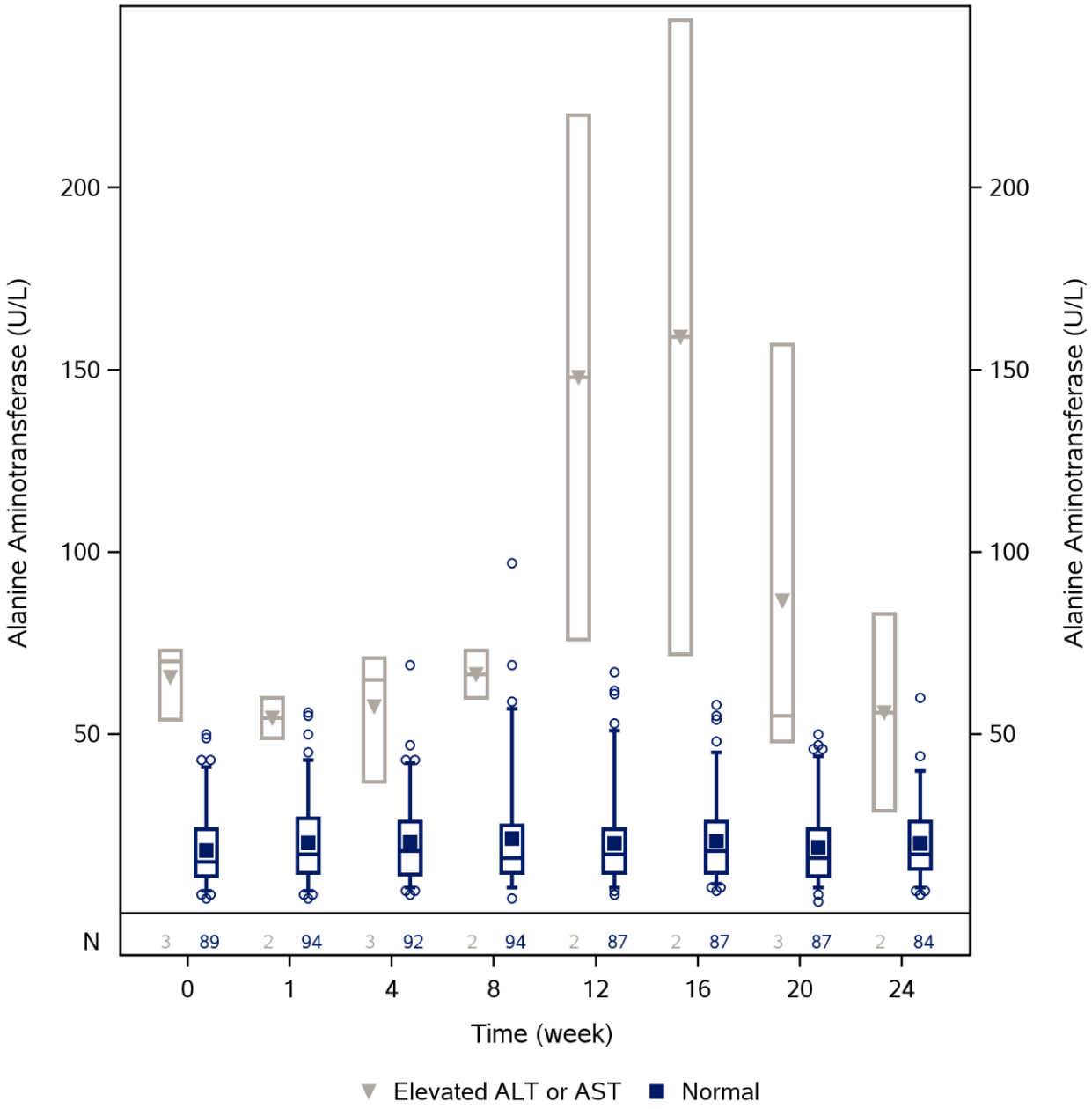
7.4.3 Biochemistry - total bilirubin versus ALT and AST - scatter plot - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311



HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, ULN: upper limit of normal.
All arms are included.

nn7415/nn7415-summary/safety_fda_nda_20220527_er
27MAY2022:16:39:04 - f-biochempanel.sas/f-biochempanel.png

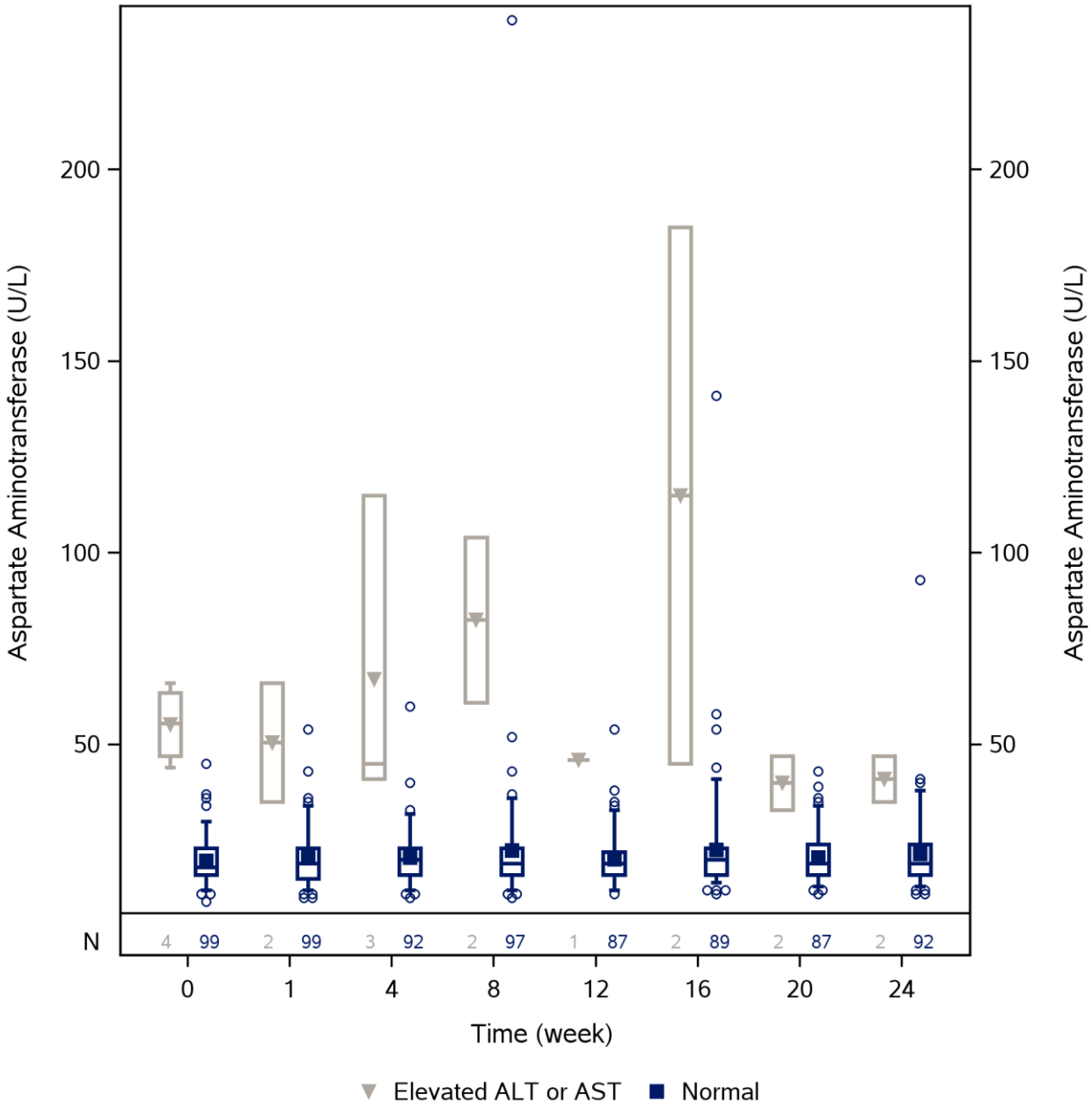
7.4.4 Biochemistry - ALT while on concizumab - by hepatic function - box plot - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311



HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that on-demand data are excluded.
For trial 4311, the on-treatment excluding data on initial regimen (OTexIR) analysis data set is used.

nn7415/nn7415-summary/safety_fda_nda_20220527_er
01JUN2022:11:51:21 - f-biochem-boxplot-4311.sas.sas/f-alt-boxplot-4311.png

7.4.5 Biochemistry - AST while on concizumab - by hepatic function - box plot - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311



HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that on-demand data are excluded.
For trial 4311, the on-treatment excluding data on initial regimen (OTexIR) analysis data set is used.

nn7415/nn7415-summary/safety_fda_nda_20220527_er
01JUN2022:11:51:27 - f-biochem-boxplot-4311.sas.sas/f-ast-boxplot-4311.png

コンシズマブ（遺伝子組換え）

2.7.4.7. 付録
5. 特別な患者集団及び状況下における安全性

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

Table of contents

Page

7.5.1 Adverse events on concizumab - overview - by age group - summary - HAwI and HBwI - OT - safety analysis set - trial 4311 3
7.5.2 Adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - by age group - summary - HAwI and HBwI - OT - safety analysis set - trial 4311 4
7.5.3 Adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - by age group - summary - HA+HAwI+HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311 10
7.5.4 Adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - by race - summary - HA+HAwI+HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311 20
7.5.5 Adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - by ethnicity - summary - HA+HAwI+HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311 30
7.5.6 Adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - US vs non-US - summary - HA+HAwI+HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311 40
7.5.7 Adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - most frequent (>=5%) - by age group - summary - HA+HAwI+HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311 50
7.5.8 Adverse events on concizumab - by preferred term - most frequent (>=5%) - by age group - summary plot - HA+HAwI+HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311 51
7.5.9 Serious adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - by age group - summary - HA+HAwI+HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311 52
7.5.10 Adverse events on concizumab - by renal function - by system organ class and preferred term - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4310, 4255 and 4311 54
7.5.11 Adverse events on concizumab - by hepatic function - by system organ class and preferred term - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311 64
7.5.12 Adverse events - subjects >= 65 years - listing - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311 74

7.5 Safety in special groups and situations

7.5.1 Adverse events on concizumab - overview - by age group - summary - HAwI and HBwI - OT - safety analysis set - trial 4311

	Adolescents N (%) E [R]	Adults N (%) E [R]
N	42	85
PYE	37.1	74.7
Total events	24 (57.1) 80 [2.2]	56 (65.9) 276 [3.7]
Serious		
Yes	5 (11.9) 6 [0.2]	9 (10.6) 12 [0.2]
No	22 (52.4) 74 [2.0]	54 (63.5) 264 [3.5]
Severity		
Severe	5 (11.9) 6 [0.2]	8 (9.4) 13 [0.2]
Moderate	5 (11.9) 8 [0.2]	20 (23.5) 51 [0.7]
Mild	19 (45.2) 66 [1.8]	51 (60.0) 212 [2.8]
Relationship to trial product		
Probable	9 (21.4) 15 [0.4]	15 (17.6) 44 [0.6]
Possible	4 (9.5) 4 [0.1]	12 (14.1) 40 [0.5]
Unlikely	21 (50.0) 61 [1.6]	49 (57.6) 182 [2.4]
Missing	0	4 (4.7) 10 [0.1]
Outcome		
Fatal	0	2 (2.4) 4 [0.1]
Not Recovered	8 (19.0) 10 [0.3]	23 (27.1) 57 [0.8]
Recovered with sequelae	0	1 (1.2) 1 [0.0]
Recovering	2 (4.8) 2 [0.1]	5 (5.9) 6 [0.1]
Recovered	22 (52.4) 68 [1.8]	51 (60.0) 208 [2.8]
Unknown	0	0
Action taken to trial product		
Drug withdrawn	1 (2.4) 1 [0.0]	3 (3.5) 3 [0.0]
Drug interrupted	5 (11.9) 6 [0.2]	3 (3.5) 3 [0.0]
Dose reduced	0	1 (1.2) 3 [0.0]
Dose increased	1 (2.4) 1 [0.0]	1 (1.2) 1 [0.0]
Dose not changed	20 (47.6) 69 [1.9]	46 (54.1) 230 [3.1]
Unknown	0	0
N/A	3 (7.1) 3 [0.1]	17 (20.0) 26 [0.3]
Missing	0	4 (4.7) 10 [0.1]

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OT: on-treatment, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. Subjects exposed to concizumab are included. This means that on-demand data are excluded.

7.5.2 Adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - by age group - summary - HAwI and HBwI - OT - safety analysis set - trial 4311

	Concizumab PPX (arms 1-4)					
	Adolescents			Adults		
	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]
N in SAS	42			85		
N in SAS and ADS	42			85		
PYE	37.1			74.7		
Total events	24	(57.1)	80[2.2]	56	(65.9)	276[3.7]
General disorders and administration site conditions	14	(33.3)	21[0.6]	23	(27.1)	47[0.6]
Injection site erythema	4	(9.5)	6[0.2]	5	(5.9)	7[0.1]
Injection site bruising	1	(2.4)	1[0.0]	3	(3.5)	6[0.1]
Injection site haemorrhage	0			3	(3.5)	4[0.1]
Pyrexia	3	(7.1)	3[0.1]	3	(3.5)	3[0.0]
Injection site haematoma	1	(2.4)	1[0.0]	2	(2.4)	5[0.1]
Injection site pruritus	1	(2.4)	1[0.0]	2	(2.4)	3[0.0]
Injection site reaction	0			2	(2.4)	2[0.0]
Injection site swelling	0			2	(2.4)	2[0.0]
Peripheral swelling	0			2	(2.4)	2[0.0]
Vaccination site pain	0			2	(2.4)	2[0.0]
Injection site urticaria	2	(4.8)	4[0.1]	1	(1.2)	3[0.0]
Facial pain	0			1	(1.2)	1[0.0]
Fatigue	0			1	(1.2)	1[0.0]
General physical health deterioration	0			1	(1.2)	1[0.0]
Injection site induration	0			1	(1.2)	1[0.0]
Injection site pain	0			1	(1.2)	1[0.0]
Injection site rash	1	(2.4)	1[0.0]	1	(1.2)	1[0.0]
Oedema peripheral	1	(2.4)	1[0.0]	1	(1.2)	1[0.0]
Pain	0			1	(1.2)	1[0.0]
Asthenia	1	(2.4)	1[0.0]	0		
Face oedema	1	(2.4)	1[0.0]	0		
Injection site hypoaesthesia	1	(2.4)	1[0.0]	0		
Infections and infestations	10	(23.8)	14[0.4]	23	(27.1)	32[0.4]
Upper respiratory tract infection	1	(2.4)	1[0.0]	7	(8.2)	7[0.1]
COVID-19	1	(2.4)	1[0.0]	5	(5.9)	5[0.1]

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, PYE: patient years of exposure, OT: on-treatment, PPX: prophylaxis, MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that on-demand data are excluded.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Adults column.

Adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - by age group - summary - HAwI and HBwI - OT - safety analysis set - trial 4311

	Concizumab PPX (arms 1-4)					
	Adolescents			Adults		
	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]
Nasopharyngitis	2	(4.8)	2[0.1]	4	(4.7)	4[0.1]
Pharyngitis	0			3	(3.5)	3[0.0]
Gastroenteritis	1	(2.4)	1[0.0]	2	(2.4)	3[0.0]
Localised infection	0			2	(2.4)	2[0.0]
Rhinitis	0			2	(2.4)	2[0.0]
Tonsillitis	0			2	(2.4)	2[0.0]
Haematoma infection	0			1	(1.2)	1[0.0]
Periodontitis	0			1	(1.2)	1[0.0]
Pulpitis dental	0			1	(1.2)	1[0.0]
Urinary tract infection	0			1	(1.2)	1[0.0]
Bronchitis	1	(2.4)	1[0.0]	0		
Catheter site infection	1	(2.4)	1[0.0]	0		
Encephalitis	1	(2.4)	1[0.0]	0		
Oral herpes	1	(2.4)	1[0.0]	0		
Respiratory tract infection viral	1	(2.4)	2[0.1]	0		
Sinusitis	1	(2.4)	1[0.0]	0		
Viral upper respiratory tract infection	2	(4.8)	2[0.1]	0		
Musculoskeletal and connective tissue disorders	7	(16.7)	11[0.3]	22	(25.9)	47[0.6]
Arthralgia	2	(4.8)	2[0.1]	11	(12.9)	21[0.3]
Pain in extremity	1	(2.4)	1[0.0]	3	(3.5)	3[0.0]
Arthritis	0			2	(2.4)	3[0.0]
Back pain	0			2	(2.4)	2[0.0]
Musculoskeletal stiffness	0			2	(2.4)	2[0.0]
Osteoporosis	0			1	(1.2)	2[0.0]
Haemarthrosis	0			1	(1.2)	1[0.0]
Joint swelling	2	(4.8)	2[0.1]	1	(1.2)	1[0.0]
Muscle atrophy	0			1	(1.2)	1[0.0]
Muscle haemorrhage	0			1	(1.2)	1[0.0]
Musculoskeletal chest pain	0			1	(1.2)	1[0.0]
Myalgia	1	(2.4)	1[0.0]	1	(1.2)	1[0.0]
Neck pain	0			1	(1.2)	1[0.0]
Osteoarthritis	0			1	(1.2)	1[0.0]
Periarthritis	0			1	(1.2)	1[0.0]
Scoliosis	0			1	(1.2)	1[0.0]
Spinal osteoarthritis	0			1	(1.2)	1[0.0]

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, PYE: patient years of exposure, OT: on-treatment, PPX: prophylaxis, MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that on-demand data are excluded.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Adults column.

Adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - by age group - summary - HAwI and HBwI - OT - safety analysis set - trial 4311

	Concizumab PPX (arms 1-4)							
	Adolescents				Adults			
	N	(%)	E	[R]	N	(%)	E	[R]
Synovitis	0				1	(1.2)	1	[0.0]
Tendon calcification	0				1	(1.2)	1	[0.0]
Tendonitis	0				1	(1.2)	1	[0.0]
Arthropathy	1	(2.4)	1	[0.0]	0			
Bone pain	1	(2.4)	1	[0.0]	0			
Joint range of motion decreased	1	(2.4)	1	[0.0]	0			
Muscle contracture	1	(2.4)	1	[0.0]	0			
Synovial cyst	1	(2.4)	1	[0.0]	0			
Investigations	1	(2.4)	1	[0.0]	18	(21.2)	35	[0.5]
Prothrombin fragment 1.2 increased	0				7	(8.2)	12	[0.2]
Fibrin D dimer increased	0				6	(7.1)	11	[0.1]
C-reactive protein increased	0				2	(2.4)	2	[0.0]
Alanine aminotransferase increased	0				1	(1.2)	1	[0.0]
Blood creatinine increased	0				1	(1.2)	1	[0.0]
Blood fibrinogen decreased	0				1	(1.2)	1	[0.0]
Glomerular filtration rate decreased	0				1	(1.2)	1	[0.0]
Haemoglobin decreased	0				1	(1.2)	1	[0.0]
Intraocular pressure increased	0				1	(1.2)	1	[0.0]
Lipoprotein increased	0				1	(1.2)	1	[0.0]
Liver function test decreased	0				1	(1.2)	1	[0.0]
SARS-CoV-2 test positive	0				1	(1.2)	1	[0.0]
Weight decreased	0				1	(1.2)	1	[0.0]
Fibrinolysis	1	(2.4)	1	[0.0]	0			
Injury, poisoning and procedural complications	5	(11.9)	6	[0.2]	14	(16.5)	23	[0.3]
Vaccination complication	0				4	(4.7)	6	[0.1]
Overdose	0				3	(3.5)	5	[0.1]
Fall	1	(2.4)	1	[0.0]	2	(2.4)	2	[0.0]
Shunt thrombosis	0				1	(1.2)	2	[0.0]
Femur fracture	0				1	(1.2)	1	[0.0]
Humerus fracture	0				1	(1.2)	1	[0.0]
Joint injury	1	(2.4)	1	[0.0]	1	(1.2)	1	[0.0]
Ligament sprain	1	(2.4)	1	[0.0]	1	(1.2)	1	[0.0]
Patella fracture	0				1	(1.2)	1	[0.0]
Rib fracture	0				1	(1.2)	1	[0.0]

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, PYE: patient years of exposure, OT: on-treatment, PPX: prophylaxis, MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that on-demand data are excluded.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Adults column.

Adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - by age group - summary - HAwI and HBwI - OT - safety analysis set - trial 4311

	Concizumab PPX (arms 1-4)					
	Adolescents			Adults		
	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]
Road traffic accident	0			1	(1.2)	1[0.0]
Underdose	0			1	(1.2)	1[0.0]
Animal bite	1	(2.4)	1[0.0]	0		
Contusion	1	(2.4)	1[0.0]	0		
Limb injury	1	(2.4)	1[0.0]	0		
Skin and subcutaneous tissue disorders	1	(2.4)	1[0.0]	10	(11.8)	13[0.2]
Dry skin	0			3	(3.5)	3[0.0]
Eczema	0			2	(2.4)	2[0.0]
Dermatitis contact	0			1	(1.2)	2[0.0]
Pruritus	0			1	(1.2)	2[0.0]
Alopecia	0			1	(1.2)	1[0.0]
Ecchymosis	0			1	(1.2)	1[0.0]
Rash	0			1	(1.2)	1[0.0]
Urticaria	1	(2.4)	1[0.0]	1	(1.2)	1[0.0]
Gastrointestinal disorders	5	(11.9)	6[0.2]	9	(10.6)	17[0.2]
Diarrhoea	0			3	(3.5)	3[0.0]
Dysphagia	0			2	(2.4)	3[0.0]
Constipation	0			2	(2.4)	2[0.0]
Vomiting	1	(2.4)	1[0.0]	2	(2.4)	2[0.0]
Toothache	0			1	(1.2)	2[0.0]
Dyspepsia	0			1	(1.2)	1[0.0]
Gastric polyps	0			1	(1.2)	1[0.0]
Gastritis	0			1	(1.2)	1[0.0]
Gastrooesophageal reflux disease	0			1	(1.2)	1[0.0]
Nausea	0			1	(1.2)	1[0.0]
Abdominal pain	1	(2.4)	1[0.0]	0		
Haematemesis	1	(2.4)	1[0.0]	0		
Lip swelling	1	(2.4)	1[0.0]	0		
Melaena	1	(2.4)	1[0.0]	0		
Oral mucosal blistering	1	(2.4)	1[0.0]	0		
Nervous system disorders	2	(4.8)	2[0.1]	7	(8.2)	31[0.4]
Headache	1	(2.4)	1[0.0]	5	(5.9)	9[0.1]
Migraine	0			1	(1.2)	12[0.2]

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, PYE: patient years of exposure, OT: on-treatment, PPX: prophylaxis, MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that on-demand data are excluded.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Adults column.

Adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - by age group - summary - HAwI and HBwI - OT - safety analysis set - trial 4311

	Concizumab PPX (arms 1-4)							
	Adolescents				Adults			
	N	(%)	E	[R]	N	(%)	E	[R]
Migraine with aura	0				1	(1.2)	4	[0.1]
Aura	0				1	(1.2)	1	[0.0]
Disturbance in attention	0				1	(1.2)	1	[0.0]
Dizziness	0				1	(1.2)	1	[0.0]
Epilepsy	0				1	(1.2)	1	[0.0]
Hypoaesthesia	0				1	(1.2)	1	[0.0]
Radiculopathy	0				1	(1.2)	1	[0.0]
Seizure	1	(2.4)	1	[0.0]	0			
Vascular disorders	0				6	(7.1)	6	[0.1]
Hypertension	0				4	(4.7)	4	[0.1]
Erythromelalgia	0				1	(1.2)	1	[0.0]
Orthostatic hypotension	0				1	(1.2)	1	[0.0]
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	4	(9.5)	6	[0.2]	3	(3.5)	6	[0.1]
Cough	2	(4.8)	2	[0.1]	1	(1.2)	1	[0.0]
Nasal congestion	0				1	(1.2)	1	[0.0]
Nasal obstruction	0				1	(1.2)	1	[0.0]
Nasal septum deviation	1	(2.4)	1	[0.0]	1	(1.2)	1	[0.0]
Oropharyngeal pain	1	(2.4)	2	[0.1]	1	(1.2)	1	[0.0]
Respiratory disorder	0				1	(1.2)	1	[0.0]
Rhinitis allergic	1	(2.4)	1	[0.0]	0			
Metabolism and nutrition disorders	1	(2.4)	1	[0.0]	3	(3.5)	3	[0.0]
Hypercholesterolaemia	0				1	(1.2)	1	[0.0]
Hyperuricaemia	0				1	(1.2)	1	[0.0]
Vitamin D deficiency	0				1	(1.2)	1	[0.0]
Iron deficiency	1	(2.4)	1	[0.0]	0			
Eye disorders	0				2	(2.4)	6	[0.1]
Visual field defect	0				1	(1.2)	5	[0.1]
Vitreous floaters	0				1	(1.2)	1	[0.0]
Cardiac disorders	0				2	(2.4)	3	[0.0]
Angina pectoris	0				1	(1.2)	1	[0.0]
Congestive cardiomyopathy	0				1	(1.2)	1	[0.0]

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, PYE: patient years of exposure, OT: on-treatment, PPX: prophylaxis, MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that on-demand data are excluded.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Adults column.

Adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - by age group - summary - HAwI and HBwI - OT - safety analysis set - trial 4311

	Concizumab PPX (arms 1-4)					
	Adolescents			Adults		
	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]
Palpitations	0			1	(1.2)	1[0.0]
Renal and urinary disorders	1	(2.4)	1[0.0]	2	(2.4)	2[0.0]
Renal colic	0			1	(1.2)	1[0.0]
Renal infarct	0			1	(1.2)	1[0.0]
Dysuria	1	(2.4)	1[0.0]	0		
Ear and labyrinth disorders	1	(2.4)	1[0.0]	1	(1.2)	1[0.0]
Deafness	0			1	(1.2)	1[0.0]
Ear pain	1	(2.4)	1[0.0]	0		
Hepatobiliary disorders	0			1	(1.2)	1[0.0]
Hepatic steatosis	0			1	(1.2)	1[0.0]
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0			1	(1.2)	1[0.0]
Skin papilloma	0			1	(1.2)	1[0.0]
Psychiatric disorders	1	(2.4)	1[0.0]	1	(1.2)	1[0.0]
Sleep disorder	0			1	(1.2)	1[0.0]
Anxiety	1	(2.4)	1[0.0]	0		
Reproductive system and breast disorders	0			1	(1.2)	1[0.0]
Scrotal ulcer	0			1	(1.2)	1[0.0]
Congenital, familial and genetic disorders	3	(7.1)	3[0.1]	0		
Gilbert's syndrome	2	(4.8)	2[0.1]	0		
Phimosis	1	(2.4)	1[0.0]	0		
Immune system disorders	3	(7.1)	5[0.1]	0		
Hypersensitivity	3	(7.1)	5[0.1]	0		

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, PYE: patient years of exposure, OT: on-treatment, PPX: prophylaxis, MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that on-demand data are excluded.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Adults column.

7.5.3 Adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - by age group - summary - HA+HAwI+HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	Adolescents N (%) E [R]	Adults N (%) E [R]
N	42	143
PYE	37.1	195.7
Total events	24 (57.1) 80 [2.2]	113 (79.0) 752 [3.8]
Infections and infestations	10 (23.8) 14 [0.4]	62 (43.4) 134 [0.7]
Nasopharyngitis	2 (4.8) 2 [0.1]	22 (15.4) 36 [0.2]
Upper respiratory tract infection	1 (2.4) 1 [0.0]	15 (10.5) 24 [0.1]
Pharyngitis	0	7 (4.9) 8 [0.0]
Rhinitis	0	5 (3.5) 6 [0.0]
COVID-19	1 (2.4) 1 [0.0]	5 (3.5) 5 [0.0]
Influenza	0	5 (3.5) 5 [0.0]
Gastrointestinal infection	0	4 (2.8) 4 [0.0]
Gastroenteritis viral	0	3 (2.1) 4 [0.0]
Periodontitis	0	3 (2.1) 3 [0.0]
Respiratory tract infection	0	3 (2.1) 3 [0.0]
Urinary tract infection	0	3 (2.1) 3 [0.0]
Gastroenteritis	1 (2.4) 1 [0.0]	2 (1.4) 3 [0.0]
Gingivitis	0	2 (1.4) 2 [0.0]
Localised infection	0	2 (1.4) 2 [0.0]
Pulpitis dental	0	2 (1.4) 2 [0.0]
Tonsillitis	0	2 (1.4) 2 [0.0]
Tooth abscess	0	2 (1.4) 2 [0.0]
Atypical pneumonia	0	1 (0.7) 1 [0.0]
Cellulitis	0	1 (0.7) 1 [0.0]
Chronic tonsillitis	0	1 (0.7) 1 [0.0]
Conjunctivitis	0	1 (0.7) 1 [0.0]
Ear infection	0	1 (0.7) 1 [0.0]
Fungal infection	0	1 (0.7) 1 [0.0]
Fungal skin infection	0	1 (0.7) 1 [0.0]
Gastroenteritis bacterial	0	1 (0.7) 1 [0.0]
Gastroenteritis norovirus	0	1 (0.7) 1 [0.0]
Haematoma infection	0	1 (0.7) 1 [0.0]
Hordeolum	0	1 (0.7) 1 [0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Adults column.

Adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - by age group - summary - HA+HAwI+HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	Adolescents N	(%)	E	[R]	Adults N	(%)	E	[R]
Laryngitis	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Lower respiratory tract infection	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Otitis externa	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Pneumonia	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Postoperative wound infection	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Pyoderma	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Sinusitis	1	(2.4)	1	[0.0]	1	(0.7)	1	[0.0]
Skin infection	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Viral upper respiratory tract infection	2	(4.8)	2	[0.1]	1	(0.7)	1	[0.0]
Bronchitis	1	(2.4)	1	[0.0]	0			
Catheter site infection	1	(2.4)	1	[0.0]	0			
Encephalitis	1	(2.4)	1	[0.0]	0			
Oral herpes	1	(2.4)	1	[0.0]	0			
Respiratory tract infection viral	1	(2.4)	2	[0.1]	0			
General disorders and administration site conditions	14	(33.3)	21	[0.6]	50	(35.0)	118	[0.6]
Injection site bruising	1	(2.4)	1	[0.0]	11	(7.7)	19	[0.1]
Injection site haematoma	1	(2.4)	1	[0.0]	9	(6.3)	22	[0.1]
Injection site erythema	4	(9.5)	6	[0.2]	9	(6.3)	11	[0.1]
Pyrexia	3	(7.1)	3	[0.1]	9	(6.3)	10	[0.1]
Injection site haemorrhage	0				8	(5.6)	17	[0.1]
Injection site pruritus	1	(2.4)	1	[0.0]	4	(2.8)	5	[0.0]
Fatigue	0				3	(2.1)	3	[0.0]
Injection site swelling	0				3	(2.1)	3	[0.0]
Chest pain	0				2	(1.4)	2	[0.0]
Influenza like illness	0				2	(1.4)	2	[0.0]
Injection site induration	0				2	(1.4)	2	[0.0]
Injection site reaction	0				2	(1.4)	2	[0.0]
Peripheral swelling	0				2	(1.4)	2	[0.0]
Vaccination site pain	0				2	(1.4)	2	[0.0]
Injection site urticaria	2	(4.8)	4	[0.1]	1	(0.7)	3	[0.0]
Chills	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Exercise tolerance decreased	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Facial pain	0				1	(0.7)	1	[0.0]
General physical health deterioration	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Granuloma	0				1	(0.7)	1	[0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Adults column.

Adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - by age group - summary - HA+HAwI+HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	Adolescents N (%) E [R]	Adults N (%) E [R]
Hunger	0	1 (0.7) 1 [0.0]
Inflammation	0	1 (0.7) 1 [0.0]
Injection site pain	0	1 (0.7) 1 [0.0]
Injection site rash	1 (2.4) 1 [0.0]	1 (0.7) 1 [0.0]
Mucosal disorder	0	1 (0.7) 1 [0.0]
Oedema peripheral	1 (2.4) 1 [0.0]	1 (0.7) 1 [0.0]
Pain	0	1 (0.7) 1 [0.0]
Puncture site haemorrhage	0	1 (0.7) 1 [0.0]
Asthenia	1 (2.4) 1 [0.0]	0
Face oedema	1 (2.4) 1 [0.0]	0
Injection site hypoaesthesia	1 (2.4) 1 [0.0]	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	7 (16.7) 11 [0.3]	46 (32.2) 107 [0.5]
Arthralgia	2 (4.8) 2 [0.1]	18 (12.6) 32 [0.2]
Back pain	0	7 (4.9) 9 [0.0]
Myalgia	1 (2.4) 1 [0.0]	5 (3.5) 7 [0.0]
Neck pain	0	3 (2.1) 10 [0.1]
Groin pain	0	3 (2.1) 4 [0.0]
Haemophilic arthropathy	0	3 (2.1) 4 [0.0]
Musculoskeletal chest pain	0	3 (2.1) 4 [0.0]
Joint swelling	2 (4.8) 2 [0.1]	3 (2.1) 3 [0.0]
Musculoskeletal stiffness	0	3 (2.1) 3 [0.0]
Pain in extremity	1 (2.4) 1 [0.0]	3 (2.1) 3 [0.0]
Synovitis	0	3 (2.1) 3 [0.0]
Arthritis	0	2 (1.4) 3 [0.0]
Osteoporosis	0	2 (1.4) 3 [0.0]
Tendonitis	0	2 (1.4) 3 [0.0]
Arthropathy	1 (2.4) 1 [0.0]	2 (1.4) 2 [0.0]
Haemarthrosis	0	2 (1.4) 2 [0.0]
Muscle haemorrhage	0	2 (1.4) 2 [0.0]
Osteoarthritis	0	2 (1.4) 2 [0.0]
Bursitis	0	1 (0.7) 1 [0.0]
Muscle atrophy	0	1 (0.7) 1 [0.0]
Muscle spasms	0	1 (0.7) 1 [0.0]
Muscle tightness	0	1 (0.7) 1 [0.0]
Periarthritis	0	1 (0.7) 1 [0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Adults column.

Adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - by age group - summary - HA+HAwI+HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	Adolescents N	(%)	E	[R]	Adults N	(%)	E	[R]
Scoliosis	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Spinal osteoarthritis	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Tendon calcification	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Bone pain	1	(2.4)	1	[0.0]	0			
Joint range of motion decreased	1	(2.4)	1	[0.0]	0			
Muscle contracture	1	(2.4)	1	[0.0]	0			
Synovial cyst	1	(2.4)	1	[0.0]	0			
Injury, poisoning and procedural complications	5	(11.9)	6	[0.2]	36	(25.2)	63	[0.3]
Overdose	0				4	(2.8)	6	[0.0]
Vaccination complication	0				4	(2.8)	6	[0.0]
Ligament sprain	1	(2.4)	1	[0.0]	4	(2.8)	5	[0.0]
Fall	1	(2.4)	1	[0.0]	4	(2.8)	4	[0.0]
Contusion	1	(2.4)	1	[0.0]	2	(1.4)	11	[0.1]
Limb injury	1	(2.4)	1	[0.0]	2	(1.4)	3	[0.0]
Tooth fracture	0				2	(1.4)	3	[0.0]
Joint injury	1	(2.4)	1	[0.0]	2	(1.4)	2	[0.0]
Post-traumatic pain	0				2	(1.4)	2	[0.0]
Skin laceration	0				1	(0.7)	3	[0.0]
Shunt thrombosis	0				1	(0.7)	2	[0.0]
Femur fracture	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Hand fracture	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Humerus fracture	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Incorrect dose administered	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Muscle injury	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Muscle rupture	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Patella fracture	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Post procedural discomfort	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Post procedural haematoma	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Post-traumatic neck syndrome	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Radius fracture	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Rib fracture	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Road traffic accident	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Skin injury	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Subdural haemorrhage	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Underdose	0				1	(0.7)	1	[0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Adults column.

Adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - by age group - summary - HA+HAwI+HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	Adolescents N	(%)	E	[R]	Adults N	(%)	E	[R]
Animal bite	1	(2.4)	1	[0.0]	0			
Investigations	1	(2.4)	1	[0.0]	32	(22.4)	87	[0.4]
Fibrin D dimer increased	0				17	(11.9)	25	[0.1]
Prothrombin level increased	0				9	(6.3)	14	[0.1]
Prothrombin fragment 1.2 increased	0				8	(5.6)	14	[0.1]
C-reactive protein increased	0				3	(2.1)	3	[0.0]
Thrombin-antithrombin III complex increased	0				2	(1.4)	5	[0.0]
Blood fibrinogen decreased	0				2	(1.4)	2	[0.0]
Hepatic enzyme increased	0				2	(1.4)	2	[0.0]
Antithrombin III decreased	0				1	(0.7)	2	[0.0]
Platelet count increased	0				1	(0.7)	2	[0.0]
Activated partial thromboplastin time prolonged	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Alanine aminotransferase increased	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Aspartate aminotransferase increased	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Basophil count increased	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Blood bilirubin increased	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Blood creatinine increased	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Blood pressure diastolic increased	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Eosinophil count increased	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Glomerular filtration rate decreased	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Haemoglobin decreased	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Intraocular pressure increased	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Lipoprotein increased	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Liver function test decreased	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Platelet count decreased	0				1	(0.7)	1	[0.0]
SARS-CoV-2 test positive	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Soluble fibrin monomer complex increased	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Vitamin D decreased	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Weight decreased	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Fibrinolysis	1	(2.4)	1	[0.0]	0			
Gastrointestinal disorders	5	(11.9)	6	[0.2]	31	(21.7)	66	[0.3]
Diarrhoea	0				9	(6.3)	10	[0.1]
Toothache	0				5	(3.5)	6	[0.0]
Vomiting	1	(2.4)	1	[0.0]	5	(3.5)	5	[0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Adults column.

Adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - by age group - summary - HA+HAwI+HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	Adolescents N	(%)	E	[R]	Adults N	(%)	E	[R]
Dental caries	0				4	(2.8)	8	[0.0]
Constipation	0				4	(2.8)	4	[0.0]
Abdominal pain	1	(2.4)	1	[0.0]	3	(2.1)	4	[0.0]
Nausea	0				3	(2.1)	3	[0.0]
Dysphagia	0				2	(1.4)	3	[0.0]
Gastritis	0				2	(1.4)	3	[0.0]
Abdominal pain lower	0				2	(1.4)	2	[0.0]
Chronic gastritis	0				2	(1.4)	2	[0.0]
Gastric polyps	0				2	(1.4)	2	[0.0]
Gastrooesophageal reflux disease	0				2	(1.4)	2	[0.0]
Haemorrhoids thrombosed	0				1	(0.7)	3	[0.0]
Anal fistula	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Breath odour	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Dyspepsia	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Flatulence	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Food poisoning	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Gastrointestinal haemorrhage	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Haemorrhoids	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Lip discolouration	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Mallory-Weiss syndrome	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Haematemesis	1	(2.4)	1	[0.0]	0			
Lip swelling	1	(2.4)	1	[0.0]	0			
Melaena	1	(2.4)	1	[0.0]	0			
Oral mucosal blistering	1	(2.4)	1	[0.0]	0			
Nervous system disorders	2	(4.8)	2	[0.1]	25	(17.5)	59	[0.3]
Headache	1	(2.4)	1	[0.0]	19	(13.3)	29	[0.1]
Hypoaesthesia	0				2	(1.4)	3	[0.0]
Migraine	0				1	(0.7)	12	[0.1]
Migraine with aura	0				1	(0.7)	4	[0.0]
Presyncope	0				1	(0.7)	2	[0.0]
Aura	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Carpal tunnel syndrome	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Cervicobrachial syndrome	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Disturbance in attention	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Dizziness	0				1	(0.7)	1	[0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Adults column.

Adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - by age group - summary - HA+HAwI+HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	Adolescents N	(%)	E	[R]	Adults N	(%)	E	[R]
Epilepsy	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Loss of consciousness	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Paraesthesia	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Radiculopathy	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Seizure	1	(2.4)	1	[0.0]	0			
Skin and subcutaneous tissue disorders	1	(2.4)	1	[0.0]	22	(15.4)	32	[0.2]
Pruritus	0				3	(2.1)	4	[0.0]
Dry skin	0				3	(2.1)	3	[0.0]
Eczema	0				3	(2.1)	3	[0.0]
Ecchymosis	0				2	(1.4)	2	[0.0]
Rash	0				2	(1.4)	2	[0.0]
Urticaria	1	(2.4)	1	[0.0]	2	(1.4)	2	[0.0]
Dermatitis contact	0				1	(0.7)	2	[0.0]
Hyperkeratosis	0				1	(0.7)	2	[0.0]
Rash maculo-papular	0				1	(0.7)	2	[0.0]
Alopecia	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Angioedema	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Blister	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Eczema nummular	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Erythema	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Intertrigo	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Penile ulceration	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Skin exfoliation	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Skin haemorrhage	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Skin ulcer	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	4	(9.5)	6	[0.2]	15	(10.5)	25	[0.1]
Cough	2	(4.8)	2	[0.1]	6	(4.2)	6	[0.0]
Oropharyngeal pain	1	(2.4)	2	[0.1]	3	(2.1)	6	[0.0]
Nasal congestion	0				3	(2.1)	3	[0.0]
Catarrh	0				2	(1.4)	2	[0.0]
Rhinorrhoea	0				2	(1.4)	2	[0.0]
Haemoptysis	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Nasal obstruction	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Nasal septum deviation	1	(2.4)	1	[0.0]	1	(0.7)	1	[0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Adults column.

Adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - by age group - summary - HA+HAwI+HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	Adolescents N	(%)	E	[R]	Adults N	(%)	E	[R]
Pharyngeal haemorrhage	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Respiratory disorder	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Sleep apnoea syndrome	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Rhinitis allergic	1	(2.4)	1	[0.0]	0			
Vascular disorders	0				11	(7.7)	11	[0.1]
Hypertension	0				6	(4.2)	6	[0.0]
Erythromelalgia	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Haematoma	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Haemorrhage	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Orthostatic hypotension	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Shock haemorrhagic	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Metabolism and nutrition disorders	1	(2.4)	1	[0.0]	7	(4.9)	7	[0.0]
Type 2 diabetes mellitus	0				2	(1.4)	2	[0.0]
Vitamin D deficiency	0				2	(1.4)	2	[0.0]
Diabetes mellitus	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Hypercholesterolaemia	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Hyperuricaemia	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Iron deficiency	1	(2.4)	1	[0.0]	0			
Eye disorders	0				5	(3.5)	11	[0.1]
Visual field defect	0				1	(0.7)	5	[0.0]
Conjunctival hyperaemia	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Dry eye	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Episcleritis	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Pinguecula	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Retinal detachment	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Vitreous floaters	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Renal and urinary disorders	1	(2.4)	1	[0.0]	5	(3.5)	6	[0.0]
Calculus urinary	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Crystalluria	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Haematuria	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Renal colic	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Renal infarct	0				1	(0.7)	1	[0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Adults column.

Adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - by age group - summary - HA+HAwI+HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	Adolescents N	(%)	E	[R]	Adults N	(%)	E	[R]
Ureterocele	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Dysuria	1	(2.4)	1	[0.0]	0			
Blood and lymphatic system disorders	0				5	(3.5)	5	[0.0]
Anaemia	0				3	(2.1)	3	[0.0]
Blood loss anaemia	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Thrombocytopenia	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Cardiac disorders	0				4	(2.8)	6	[0.0]
Palpitations	0				2	(1.4)	2	[0.0]
Congestive cardiomyopathy	0				1	(0.7)	2	[0.0]
Angina pectoris	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Tachycardia	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Psychiatric disorders	1	(2.4)	1	[0.0]	4	(2.8)	4	[0.0]
Insomnia	0				2	(1.4)	2	[0.0]
Anxiety	1	(2.4)	1	[0.0]	1	(0.7)	1	[0.0]
Sleep disorder	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Hepatobiliary disorders	0				2	(1.4)	2	[0.0]
Fatty liver alcoholic	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Hepatic steatosis	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Surgical and medical procedures	0				2	(1.4)	2	[0.0]
Central venous catheter removal	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Tooth restoration	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Immune system disorders	3	(7.1)	5	[0.1]	1	(0.7)	3	[0.0]
Hypersensitivity	3	(7.1)	5	[0.1]	1	(0.7)	3	[0.0]
Ear and labyrinth disorders	1	(2.4)	1	[0.0]	1	(0.7)	1	[0.0]
Deafness	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Ear pain	1	(2.4)	1	[0.0]	0			
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0				1	(0.7)	1	[0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Adults column.

Adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - by age group - summary - HA+HAwI+HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	Adolescents N	(%)	E	[R]	Adults N	(%)	E	[R]
Skin papilloma	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Product issues	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Device physical property issue	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Reproductive system and breast disorders	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Scrotal ulcer	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Congenital, familial and genetic disorders	3	(7.1)	3	[0.1]	0			
Gilbert's syndrome	2	(4.8)	2	[0.1]	0			
Phimosis	1	(2.4)	1	[0.0]	0			

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Adults column.

7.5.4 Adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - by race - summary - HA+HAwI+HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	White			Asian			Black or African American			Other		
	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]
N	116			46			10			13		
PYE	150.9			59.4			8.1			14.4		
Total events	93	(80.2)	580 [3.8]	31	(67.4)	207 [3.5]	6	(60.0)	15 [1.8]	7	(53.8)	30 [2.1]
Infections and infestations	49	(42.2)	113 [0.7]	19	(41.3)	31 [0.5]	2	(20.0)	2 [0.2]	2	(15.4)	2 [0.1]
Nasopharyngitis	19	(16.4)	31 [0.2]	4	(8.7)	6 [0.1]	0			1	(7.7)	1 [0.1]
Upper respiratory tract infection	10	(8.6)	17 [0.1]	5	(10.9)	7 [0.1]	1	(10.0)	1 [0.1]	0		
Pharyngitis	5	(4.3)	6 [0.0]	2	(4.3)	2 [0.0]	0			0		
Influenza	5	(4.3)	5 [0.0]	0			0			0		
Gastrointestinal infection	4	(3.4)	4 [0.0]	0			0			0		
Rhinitis	4	(3.4)	4 [0.0]	1	(2.2)	2 [0.0]	0			0		
Gastroenteritis	3	(2.6)	4 [0.0]	0			0			0		
Respiratory tract infection	3	(2.6)	3 [0.0]	0			0			0		
Urinary tract infection	3	(2.6)	3 [0.0]	0			0			0		
Gastroenteritis viral	2	(1.7)	3 [0.0]	1	(2.2)	1 [0.0]	0			0		
COVID-19	2	(1.7)	2 [0.0]	3	(6.5)	3 [0.1]	1	(10.0)	1 [0.1]	0		
Localised infection	2	(1.7)	2 [0.0]	0			0			0		
Sinusitis	2	(1.7)	2 [0.0]	0			0			0		
Tonsillitis	2	(1.7)	2 [0.0]	0			0			0		
Tooth abscess	2	(1.7)	2 [0.0]	0			0			0		
Viral upper respiratory tract infection	2	(1.7)	2 [0.0]	1	(2.2)	1 [0.0]	0			0		
Respiratory tract infection viral	1	(0.9)	2 [0.0]	0			0			0		
Atypical pneumonia	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Bronchitis	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Catheter site infection	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Cellulitis	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Chronic tonsillitis	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Conjunctivitis	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Ear infection	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Encephalitis	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Fungal infection	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for White column.

Adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - by race - summary - HA+HAwI+HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	White			Asian			Black or African American			Other		
	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]
Fungal skin infection	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Gastroenteritis bacterial	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Gastroenteritis norovirus	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Haematoma infection	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Hordeolum	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Lower respiratory tract infection	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Oral herpes	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Pneumonia	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Pulpitis dental	1	(0.9)	1 [0.0]	1	(2.2)	1 [0.0]	0			0		
Skin infection	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Gingivitis	0			2	(4.3)	2 [0.0]	0			0		
Laryngitis	0			0			0			1	(7.7)	1 [0.1]
Otitis externa	0			1	(2.2)	1 [0.0]	0			0		
Periodontitis	0			3	(6.5)	3 [0.1]	0			0		
Postoperative wound infection	0			1	(2.2)	1 [0.0]	0			0		
Pyoderma	0			1	(2.2)	1 [0.0]	0			0		
General disorders and administration site conditions	39	(33.6)	91 [0.6]	19	(41.3)	37 [0.6]	1	(10.0)	1 [0.1]	5	(38.5)	10 [0.7]
Injection site erythema	11	(9.5)	15 [0.1]	2	(4.3)	2 [0.0]	0			0		
Injection site haematoma	9	(7.8)	21 [0.1]	0			0			1	(7.7)	2 [0.1]
Pyrexia	8	(6.9)	9 [0.1]	4	(8.7)	4 [0.1]	0			0		
Injection site bruising	6	(5.2)	11 [0.1]	4	(8.7)	6 [0.1]	0			2	(15.4)	3 [0.2]
Injection site urticaria	2	(1.7)	6 [0.0]	1	(2.2)	1 [0.0]	0			0		
Injection site pruritus	2	(1.7)	3 [0.0]	3	(6.5)	3 [0.1]	0			0		
Chest pain	2	(1.7)	2 [0.0]	0			0			0		
Fatigue	2	(1.7)	2 [0.0]	0			1	(10.0)	1 [0.1]	0		
Influenza like illness	2	(1.7)	2 [0.0]	0			0			0		
Injection site rash	2	(1.7)	2 [0.0]	0			0			0		
Oedema peripheral	2	(1.7)	2 [0.0]	0			0			0		
Asthenia	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Exercise tolerance decreased	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Face oedema	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Facial pain	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
General physical health deterioration	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for White column.

Adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - by race - summary - HA+HAwI+HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	White			Asian			Black or African American			Other		
	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]
Granuloma	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Inflammation	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Injection site haemorrhage	1	(0.9)	1 [0.0]	4	(8.7)	12 [0.2]	0			3	(23.1)	4 [0.3]
Injection site hypoaesthesia	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Injection site induration	1	(0.9)	1 [0.0]	1	(2.2)	1 [0.0]	0			0		
Injection site pain	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Injection site reaction	1	(0.9)	1 [0.0]	1	(2.2)	1 [0.0]	0			0		
Injection site swelling	1	(0.9)	1 [0.0]	2	(4.3)	2 [0.0]	0			0		
Mucosal disorder	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Peripheral swelling	1	(0.9)	1 [0.0]	1	(2.2)	1 [0.0]	0			0		
Vaccination site pain	1	(0.9)	1 [0.0]	1	(2.2)	1 [0.0]	0			0		
Chills	0			1	(2.2)	1 [0.0]	0			0		
Hunger	0			0			0			1	(7.7)	1 [0.1]
Pain	0			1	(2.2)	1 [0.0]	0			0		
Puncture site haemorrhage	0			1	(2.2)	1 [0.0]	0			0		
Musculoskeletal and connective tissue disorders	37	(31.9)	86 [0.6]	12	(26.1)	23 [0.4]	1	(10.0)	5 [0.6]	3	(23.1)	4 [0.3]
Arthralgia	15	(12.9)	26 [0.2]	3	(6.5)	3 [0.1]	1	(10.0)	4 [0.5]	1	(7.7)	1 [0.1]
Back pain	6	(5.2)	8 [0.1]	1	(2.2)	1 [0.0]	0			0		
Myalgia	5	(4.3)	7 [0.0]	1	(2.2)	1 [0.0]	0			0		
Joint swelling	4	(3.4)	4 [0.0]	1	(2.2)	1 [0.0]	0			0		
Neck pain	3	(2.6)	10 [0.1]	0			0			0		
Groin pain	3	(2.6)	4 [0.0]	0			0			0		
Musculoskeletal chest pain	3	(2.6)	4 [0.0]	0			0			0		
Pain in extremity	3	(2.6)	3 [0.0]	1	(2.2)	1 [0.0]	0			0		
Synovitis	3	(2.6)	3 [0.0]	0			0			0		
Haemophilic arthropathy	2	(1.7)	3 [0.0]	1	(2.2)	1 [0.0]	0			0		
Arthropathy	2	(1.7)	2 [0.0]	0			0			1	(7.7)	1 [0.1]
Osteoporosis	1	(0.9)	2 [0.0]	1	(2.2)	1 [0.0]	0			0		
Arthritis	1	(0.9)	1 [0.0]	1	(2.2)	2 [0.0]	0			0		
Bone pain	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Bursitis	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Haemarthrosis	1	(0.9)	1 [0.0]	1	(2.2)	1 [0.0]	0			0		
Joint range of motion decreased	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for White column.

Adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - by race - summary - HA+HAwI+HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	White			Asian			Black or African American			Other		
	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]
Muscle contracture	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Muscle spasms	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Muscle tightness	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Tendon calcification	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Tendonitis	1	(0.9)	1 [0.0]	1	(2.2)	2 [0.0]	0			0		
Muscle atrophy	0			0			0			1	(7.7)	1 [0.1]
Muscle haemorrhage	0			2	(4.3)	2 [0.0]	0			0		
Musculoskeletal stiffness	0			2	(4.3)	2 [0.0]	1	(10.0)	1 [0.1]	0		
Osteoarthritis	0			2	(4.3)	2 [0.0]	0			0		
Periarthritis	0			1	(2.2)	1 [0.0]	0			0		
Scoliosis	0			0			0			1	(7.7)	1 [0.1]
Spinal osteoarthritis	0			1	(2.2)	1 [0.0]	0			0		
Synovial cyst	0			1	(2.2)	1 [0.0]	0			0		
Injury, poisoning and procedural complications	30	(25.9)	43 [0.3]	9	(19.6)	24 [0.4]	0			2	(15.4)	2 [0.1]
Fall	4	(3.4)	4 [0.0]	1	(2.2)	1 [0.0]	0			0		
Overdose	3	(2.6)	5 [0.0]	1	(2.2)	1 [0.0]	0			0		
Limb injury	3	(2.6)	4 [0.0]	0			0			0		
Joint injury	3	(2.6)	3 [0.0]	0			0			0		
Ligament sprain	3	(2.6)	3 [0.0]	1	(2.2)	2 [0.0]	0			1	(7.7)	1 [0.1]
Contusion	2	(1.7)	3 [0.0]	1	(2.2)	9 [0.2]	0			0		
Tooth fracture	2	(1.7)	3 [0.0]	0			0			0		
Post-traumatic pain	2	(1.7)	2 [0.0]	0			0			0		
Skin laceration	1	(0.9)	3 [0.0]	0			0			0		
Shunt thrombosis	1	(0.9)	2 [0.0]	0			0			0		
Vaccination complication	1	(0.9)	2 [0.0]	3	(6.5)	4 [0.1]	0			0		
Animal bite	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Muscle injury	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Muscle rupture	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Post procedural discomfort	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Post procedural haematoma	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Post-traumatic neck syndrome	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Radius fracture	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Skin injury	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for White column.

Adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - by race - summary - HA+HAwI+HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	White			Asian			Black or African American			Other		
	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]
Underdose	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Femur fracture	0			1	(2.2)	1 [0.0]	0			0		
Hand fracture	0			1	(2.2)	1 [0.0]	0			0		
Humerus fracture	0			1	(2.2)	1 [0.0]	0			0		
Incorrect dose administered	0			0			0			1	(7.7)	1 [0.1]
Patella fracture	0			1	(2.2)	1 [0.0]	0			0		
Rib fracture	0			1	(2.2)	1 [0.0]	0			0		
Road traffic accident	0			1	(2.2)	1 [0.0]	0			0		
Subdural haemorrhage	0			1	(2.2)	1 [0.0]	0			0		
Gastrointestinal disorders	24	(20.7)	46 [0.3]	7	(15.2)	21 [0.4]	3	(30.0)	3 [0.4]	2	(15.4)	2 [0.1]
Diarrhoea	7	(6.0)	8 [0.1]	1	(2.2)	1 [0.0]	1	(10.0)	1 [0.1]	0		
Abdominal pain	4	(3.4)	5 [0.0]	0			0			0		
Vomiting	4	(3.4)	4 [0.0]	1	(2.2)	1 [0.0]	1	(10.0)	1 [0.1]	0		
Dental caries	3	(2.6)	6 [0.0]	1	(2.2)	2 [0.0]	0			0		
Toothache	2	(1.7)	3 [0.0]	1	(2.2)	1 [0.0]	1	(10.0)	1 [0.1]	1	(7.7)	1 [0.1]
Constipation	2	(1.7)	2 [0.0]	1	(2.2)	1 [0.0]	0			1	(7.7)	1 [0.1]
Nausea	2	(1.7)	2 [0.0]	1	(2.2)	1 [0.0]	0			0		
Haemorrhoids thrombosed	1	(0.9)	3 [0.0]	0			0			0		
Abdominal pain lower	1	(0.9)	1 [0.0]	1	(2.2)	1 [0.0]	0			0		
Anal fistula	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Breath odour	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Chronic gastritis	1	(0.9)	1 [0.0]	1	(2.2)	1 [0.0]	0			0		
Dysphagia	1	(0.9)	1 [0.0]	1	(2.2)	2 [0.0]	0			0		
Flatulence	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Food poisoning	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Gastrointestinal haemorrhage	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Haemorrhoids	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Lip discolouration	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Lip swelling	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Mallory-Weiss syndrome	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Oral mucosal blistering	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Dyspepsia	0			1	(2.2)	1 [0.0]	0			0		
Gastric polyps	0			2	(4.3)	2 [0.0]	0			0		

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for White column.

Adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - by race - summary - HA+HAwI+HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	White			Asian			Black or African American			Other		
	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]
Gastritis	0			2	(4.3)	3 [0.1]	0			0		
Gastrooesophageal reflux disease	0			2	(4.3)	2 [0.0]	0			0		
Haematemesis	0			1	(2.2)	1 [0.0]	0			0		
Melaena	0			1	(2.2)	1 [0.0]	0			0		
Investigations	21	(18.1)	57 [0.4]	9	(19.6)	25 [0.4]	2	(20.0)	2 [0.2]	1	(7.7)	4 [0.3]
Fibrin D dimer increased	11	(9.5)	17 [0.1]	5	(10.9)	6 [0.1]	0			1	(7.7)	2 [0.1]
Prothrombin level increased	6	(5.2)	10 [0.1]	2	(4.3)	2 [0.0]	0			1	(7.7)	2 [0.1]
Prothrombin fragment 1.2 increased	5	(4.3)	8 [0.1]	3	(6.5)	6 [0.1]	0			0		
Thrombin-antithrombin III complex increased	2	(1.7)	5 [0.0]	0			0			0		
Blood fibrinogen decreased	2	(1.7)	2 [0.0]	0			0			0		
Antithrombin III decreased	1	(0.9)	2 [0.0]	0			0			0		
Activated partial thromboplastin time prolonged	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Alanine aminotransferase increased	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Basophil count increased	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Blood creatinine increased	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Blood pressure diastolic increased	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
C-reactive protein increased	1	(0.9)	1 [0.0]	1	(2.2)	1 [0.0]	1	(10.0)	1 [0.1]	0		
Fibrinolysis	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Glomerular filtration rate decreased	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Haemoglobin decreased	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Hepatic enzyme increased	1	(0.9)	1 [0.0]	1	(2.2)	1 [0.0]	0			0		
Intraocular pressure increased	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Lipoprotein increased	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Vitamin D decreased	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Aspartate aminotransferase increased	0			1	(2.2)	1 [0.0]	0			0		
Blood bilirubin increased	0			1	(2.2)	1 [0.0]	0			0		
Eosinophil count increased	0			1	(2.2)	1 [0.0]	0			0		
Liver function test decreased	0			0			1	(10.0)	1 [0.1]	0		
Platelet count decreased	0			1	(2.2)	1 [0.0]	0			0		
Platelet count increased	0			1	(2.2)	2 [0.0]	0			0		
SARS-CoV-2 test positive	0			1	(2.2)	1 [0.0]	0			0		
Soluble fibrin monomer complex increased	0			1	(2.2)	1 [0.0]	0			0		
Weight decreased	0			1	(2.2)	1 [0.0]	0			0		

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for White column.

Adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - by race - summary - HA+HAwI+HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	White			Asian			Black or African American			Other		
	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]
Nervous system disorders	19	(16.4)	51 [0.3]	6	(13.0)	7 [0.1]	1	(10.0)	1 [0.1]	1	(7.7)	2 [0.1]
Headache	15	(12.9)	25 [0.2]	5	(10.9)	5 [0.1]	0			0		
Hypoaesthesia	2	(1.7)	3 [0.0]	0			0			0		
Migraine	1	(0.9)	12 [0.1]	0			0			0		
Migraine with aura	1	(0.9)	4 [0.0]	0			0			0		
Aura	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Carpal tunnel syndrome	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Cervicobrachial syndrome	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Disturbance in attention	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Dizziness	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Loss of consciousness	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Paraesthesia	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Epilepsy	0			0			1	(10.0)	1 [0.1]	0		
Presyncope	0			0			0			1	(7.7)	2 [0.1]
Radiculopathy	0			1	(2.2)	1 [0.0]	0			0		
Seizure	0			1	(2.2)	1 [0.0]	0			0		
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	14	(12.1)	23 [0.2]	5	(10.9)	8 [0.1]	0			0		
Cough	7	(6.0)	7 [0.0]	1	(2.2)	1 [0.0]	0			0		
Oropharyngeal pain	2	(1.7)	6 [0.0]	2	(4.3)	2 [0.0]	0			0		
Catarrh	2	(1.7)	2 [0.0]	0			0			0		
Nasal congestion	2	(1.7)	2 [0.0]	1	(2.2)	1 [0.0]	0			0		
Haemoptysis	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Nasal septum deviation	1	(0.9)	1 [0.0]	1	(2.2)	1 [0.0]	0			0		
Pharyngeal haemorrhage	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Respiratory disorder	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Rhinitis allergic	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Rhinorrhoea	1	(0.9)	1 [0.0]	1	(2.2)	1 [0.0]	0			0		
Nasal obstruction	0			1	(2.2)	1 [0.0]	0			0		
Sleep apnoea syndrome	0			1	(2.2)	1 [0.0]	0			0		
Skin and subcutaneous tissue disorders	14	(12.1)	21 [0.1]	7	(15.2)	10 [0.2]	0			2	(15.4)	2 [0.1]
Pruritus	3	(2.6)	4 [0.0]	0			0			0		

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for White column.

Adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - by race - summary - HA+HAwI+HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	White			Asian			Black or African American			Other		
	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]
Urticaria	3	(2.6)	3 [0.0]	0			0			0		
Rash maculo-papular	1	(0.9)	2 [0.0]	0			0			0		
Alopecia	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Angioedema	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Blister	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Ecchymosis	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			1	(7.7)	1 [0.1]
Eczema	1	(0.9)	1 [0.0]	2	(4.3)	2 [0.0]	0			0		
Eczema nummular	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Intertrigo	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Penile ulceration	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Rash	1	(0.9)	1 [0.0]	1	(2.2)	1 [0.0]	0			0		
Skin exfoliation	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Skin haemorrhage	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Skin ulcer	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Dermatitis contact	0			1	(2.2)	2 [0.0]	0			0		
Dry skin	0			2	(4.3)	2 [0.0]	0			1	(7.7)	1 [0.1]
Erythema	0			1	(2.2)	1 [0.0]	0			0		
Hyperkeratosis	0			1	(2.2)	2 [0.0]	0			0		
Vascular disorders	6	(5.2)	6 [0.0]	4	(8.7)	4 [0.1]	1	(10.0)	1 [0.1]	0		
Hypertension	3	(2.6)	3 [0.0]	2	(4.3)	2 [0.0]	1	(10.0)	1 [0.1]	0		
Erythromelalgia	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Haematoma	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Orthostatic hypotension	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Haemorrhage	0			1	(2.2)	1 [0.0]	0			0		
Shock haemorrhagic	0			1	(2.2)	1 [0.0]	0			0		
Eye disorders	4	(3.4)	9 [0.1]	1	(2.2)	2 [0.0]	0			0		
Visual field defect	1	(0.9)	5 [0.0]	0			0			0		
Dry eye	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Pinguecula	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Retinal detachment	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Vitreous floaters	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Conjunctival hyperaemia	0			1	(2.2)	1 [0.0]	0			0		

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for White column.

Adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - by race - summary - HA+HAwI+HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	White			Asian			Black or African American			Other		
	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]
Episcleritis	0			1	(2.2)	1 [0.0]	0			0		
Immune system disorders	4	(3.4)	8 [0.1]	0			0			0		
Hypersensitivity	4	(3.4)	8 [0.1]	0			0			0		
Cardiac disorders	4	(3.4)	6 [0.0]	0			0			0		
Palpitations	2	(1.7)	2 [0.0]	0			0			0		
Congestive cardiomyopathy	1	(0.9)	2 [0.0]	0			0			0		
Angina pectoris	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Tachycardia	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Renal and urinary disorders	4	(3.4)	5 [0.0]	1	(2.2)	1 [0.0]	0			1	(7.7)	1 [0.1]
Crystalluria	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Dysuria	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Haematuria	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Renal colic	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Renal infarct	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Calculus urinary	0			0			0			1	(7.7)	1 [0.1]
Ureterocele	0			1	(2.2)	1 [0.0]	0			0		
Metabolism and nutrition disorders	4	(3.4)	4 [0.0]	4	(8.7)	4 [0.1]	0			0		
Vitamin D deficiency	2	(1.7)	2 [0.0]	0			0			0		
Hyperuricaemia	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Iron deficiency	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Diabetes mellitus	0			1	(2.2)	1 [0.0]	0			0		
Hypercholesterolaemia	0			1	(2.2)	1 [0.0]	0			0		
Type 2 diabetes mellitus	0			2	(4.3)	2 [0.0]	0			0		
Congenital, familial and genetic disorders	3	(2.6)	3 [0.0]	0			0			0		
Gilbert's syndrome	2	(1.7)	2 [0.0]	0			0			0		
Phimosis	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Blood and lymphatic system disorders	2	(1.7)	2 [0.0]	2	(4.3)	2 [0.0]	0			1	(7.7)	1 [0.1]
Anaemia	2	(1.7)	2 [0.0]	1	(2.2)	1 [0.0]	0			0		

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for White column.

Adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - by race - summary - HA+HAwI+HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	White			Asian			Black or African American			Other		
	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]
Blood loss anaemia	0			1	(2.2)	1 [0.0]	0			0		
Thrombocytopenia	0			0			0			1	(7.7)	1 [0.1]
Psychiatric disorders	2	(1.7)	2 [0.0]	3	(6.5)	3 [0.1]	0			0		
Insomnia	1	(0.9)	1 [0.0]	1	(2.2)	1 [0.0]	0			0		
Sleep disorder	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Anxiety	0			2	(4.3)	2 [0.0]	0			0		
Surgical and medical procedures	2	(1.7)	2 [0.0]	0			0			0		
Central venous catheter removal	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Tooth restoration	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Ear and labyrinth disorders	1	(0.9)	1 [0.0]	1	(2.2)	1 [0.0]	0			0		
Ear pain	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Deafness	0			1	(2.2)	1 [0.0]	0			0		
Reproductive system and breast disorders	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Scrotal ulcer	1	(0.9)	1 [0.0]	0			0			0		
Hepatobiliary disorders	0			2	(4.3)	2 [0.0]	0			0		
Fatty liver alcoholic	0			1	(2.2)	1 [0.0]	0			0		
Hepatic steatosis	0			1	(2.2)	1 [0.0]	0			0		
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0			1	(2.2)	1 [0.0]	0			0		
Skin papilloma	0			1	(2.2)	1 [0.0]	0			0		
Product issues	0			1	(2.2)	1 [0.0]	0			0		
Device physical property issue	0			1	(2.2)	1 [0.0]	0			0		

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for White column.

7.5.5 Adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - by ethnicity - summary - HA+HAwI+HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	Hispanic or latino N (%) E [R]	Not hispanic or latino N (%) E [R]	Not reported N (%) E [R]
N	11	167	7
PYE	11.4	211.6	9.9
Total events	6 (54.5) 55 [4.8]	126 (75.4) 752 [3.6]	5 (71.4) 25 [2.5]
Infections and infestations	3 (27.3) 10 [0.9]	67 (40.1) 136 [0.6]	2 (28.6) 2 [0.2]
Nasopharyngitis	3 (27.3) 7 [0.6]	20 (12.0) 30 [0.1]	1 (14.3) 1 [0.1]
Upper respiratory tract infection	1 (9.1) 1 [0.1]	15 (9.0) 24 [0.1]	0
Pharyngitis	1 (9.1) 1 [0.1]	6 (3.6) 7 [0.0]	0
COVID-19	0	6 (3.6) 6 [0.0]	0
Rhinitis	0	5 (3.0) 6 [0.0]	0
Gastrointestinal infection	0	4 (2.4) 4 [0.0]	0
Influenza	1 (9.1) 1 [0.1]	4 (2.4) 4 [0.0]	0
Gastroenteritis	0	3 (1.8) 4 [0.0]	0
Gastroenteritis viral	0	3 (1.8) 4 [0.0]	0
Periodontitis	0	3 (1.8) 3 [0.0]	0
Respiratory tract infection	0	3 (1.8) 3 [0.0]	0
Urinary tract infection	0	3 (1.8) 3 [0.0]	0
Viral upper respiratory tract infection	0	3 (1.8) 3 [0.0]	0
Gingivitis	0	2 (1.2) 2 [0.0]	0
Localised infection	0	2 (1.2) 2 [0.0]	0
Pulpitis dental	0	2 (1.2) 2 [0.0]	0
Sinusitis	0	2 (1.2) 2 [0.0]	0
Tonsillitis	0	2 (1.2) 2 [0.0]	0
Tooth abscess	0	2 (1.2) 2 [0.0]	0
Respiratory tract infection viral	0	1 (0.6) 2 [0.0]	0
Atypical pneumonia	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0
Bronchitis	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0
Catheter site infection	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0
Cellulitis	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0
Chronic tonsillitis	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0
Conjunctivitis	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Not hispanic or latino column.

Adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - by ethnicity - summary - HA+HAwI+HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	Hispanic or latino			Not hispanic or latino			Not reported		
	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]
Ear infection	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Encephalitis	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Fungal infection	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Fungal skin infection	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Gastroenteritis bacterial	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Gastroenteritis norovirus	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Haematoma infection	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Hordeolum	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Lower respiratory tract infection	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Oral herpes	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Otitis externa	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Pneumonia	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Postoperative wound infection	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Pyoderma	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Skin infection	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Laryngitis	0			0			1	(14.3)	1 [0.1]
General disorders and administration site conditions	2	(18.2)	4 [0.4]	57	(34.1)	125 [0.6]	5	(71.4)	10 [1.0]
Injection site erythema	0			13	(7.8)	17 [0.1]	0		
Pyrexia	0			12	(7.2)	13 [0.1]	0		
Injection site bruising	0			10	(6.0)	17 [0.1]	2	(28.6)	3 [0.3]
Injection site haematoma	2	(18.2)	3 [0.3]	7	(4.2)	18 [0.1]	1	(14.3)	2 [0.2]
Injection site haemorrhage	0			5	(3.0)	13 [0.1]	3	(42.9)	4 [0.4]
Injection site pruritus	0			5	(3.0)	6 [0.0]	0		
Injection site urticaria	0			3	(1.8)	7 [0.0]	0		
Fatigue	0			3	(1.8)	3 [0.0]	0		
Injection site swelling	0			3	(1.8)	3 [0.0]	0		
Influenza like illness	0			2	(1.2)	2 [0.0]	0		
Injection site induration	0			2	(1.2)	2 [0.0]	0		
Injection site rash	0			2	(1.2)	2 [0.0]	0		
Injection site reaction	0			2	(1.2)	2 [0.0]	0		
Oedema peripheral	0			2	(1.2)	2 [0.0]	0		
Peripheral swelling	0			2	(1.2)	2 [0.0]	0		
Vaccination site pain	0			2	(1.2)	2 [0.0]	0		

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Not hispanic or latino column.

Adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - by ethnicity - summary - HA+HAwI+HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	Hispanic or latino			Not hispanic or latino			Not reported		
	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]
Asthenia	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Chest pain	1	(9.1)	1 [0.1]	1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Chills	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Exercise tolerance decreased	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Face oedema	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Facial pain	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
General physical health deterioration	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Granuloma	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Inflammation	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Injection site hypoaesthesia	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Injection site pain	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Mucosal disorder	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Pain	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Puncture site haemorrhage	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Hunger	0			0			1	(14.3)	1 [0.1]
Musculoskeletal and connective tissue disorders	3	(27.3)	16 [1.4]	48	(28.7)	99 [0.5]	2	(28.6)	3 [0.3]
Arthralgia	0			19	(11.4)	33 [0.2]	1	(14.3)	1 [0.1]
Myalgia	0			6	(3.6)	8 [0.0]	0		
Joint swelling	0			5	(3.0)	5 [0.0]	0		
Back pain	3	(27.3)	5 [0.4]	4	(2.4)	4 [0.0]	0		
Pain in extremity	0			4	(2.4)	4 [0.0]	0		
Groin pain	0			3	(1.8)	4 [0.0]	0		
Haemophilic arthropathy	0			3	(1.8)	4 [0.0]	0		
Arthropathy	0			3	(1.8)	3 [0.0]	0		
Musculoskeletal stiffness	0			3	(1.8)	3 [0.0]	0		
Synovitis	0			3	(1.8)	3 [0.0]	0		
Arthritis	0			2	(1.2)	3 [0.0]	0		
Osteoporosis	0			2	(1.2)	3 [0.0]	0		
Tendonitis	0			2	(1.2)	3 [0.0]	0		
Haemarthrosis	0			2	(1.2)	2 [0.0]	0		
Muscle haemorrhage	0			2	(1.2)	2 [0.0]	0		
Neck pain	1	(9.1)	8 [0.7]	2	(1.2)	2 [0.0]	0		
Osteoarthritis	0			2	(1.2)	2 [0.0]	0		

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Not hispanic or latino column.

Adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - by ethnicity - summary - HA+HAwI+HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	Hispanic or latino			Not hispanic or latino			Not reported		
	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]
Bone pain	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Bursitis	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Joint range of motion decreased	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Muscle contracture	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Muscle spasms	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Muscle tightness	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Musculoskeletal chest pain	2	(18.2)	3 [0.3]	1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Periarthritis	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Spinal osteoarthritis	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Synovial cyst	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Tendon calcification	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Muscle atrophy	0			0			1	(14.3)	1 [0.1]
Scoliosis	0			0			1	(14.3)	1 [0.1]
Injury, poisoning and procedural complications	6	(54.5)	10 [0.9]	34	(20.4)	58 [0.3]	1	(14.3)	1 [0.1]
Fall	0			5	(3.0)	5 [0.0]	0		
Overdose	0			4	(2.4)	6 [0.0]	0		
Vaccination complication	0			4	(2.4)	6 [0.0]	0		
Contusion	0			3	(1.8)	12 [0.1]	0		
Ligament sprain	2	(18.2)	2 [0.2]	2	(1.2)	3 [0.0]	1	(14.3)	1 [0.1]
Tooth fracture	0			2	(1.2)	3 [0.0]	0		
Joint injury	1	(9.1)	1 [0.1]	2	(1.2)	2 [0.0]	0		
Limb injury	1	(9.1)	2 [0.2]	2	(1.2)	2 [0.0]	0		
Post-traumatic pain	0			2	(1.2)	2 [0.0]	0		
Shunt thrombosis	0			1	(0.6)	2 [0.0]	0		
Animal bite	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Femur fracture	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Hand fracture	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Humerus fracture	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Incorrect dose administered	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Patella fracture	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Post procedural discomfort	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Post procedural haematoma	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Post-traumatic neck syndrome	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Not hispanic or latino column.

Adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - by ethnicity - summary - HA+HAwI+HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	Hispanic or latino			Not hispanic or latino			Not reported		
	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]
Radius fracture	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Rib fracture	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Road traffic accident	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Skin injury	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Subdural haemorrhage	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Underdose	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Muscle injury	1	(9.1)	1 [0.1]	0			0		
Muscle rupture	1	(9.1)	1 [0.1]	0			0		
Skin laceration	1	(9.1)	3 [0.3]	0			0		
Gastrointestinal disorders	2	(18.2)	5 [0.4]	33	(19.8)	66 [0.3]	1	(14.3)	1 [0.1]
Diarrhoea	1	(9.1)	1 [0.1]	8	(4.8)	9 [0.0]	0		
Toothache	0			5	(3.0)	6 [0.0]	0		
Vomiting	1	(9.1)	1 [0.1]	5	(3.0)	5 [0.0]	0		
Dental caries	0			4	(2.4)	8 [0.0]	0		
Abdominal pain	1	(9.1)	1 [0.1]	3	(1.8)	4 [0.0]	0		
Constipation	0			3	(1.8)	3 [0.0]	1	(14.3)	1 [0.1]
Nausea	0			3	(1.8)	3 [0.0]	0		
Dysphagia	0			2	(1.2)	3 [0.0]	0		
Gastritis	0			2	(1.2)	3 [0.0]	0		
Chronic gastritis	0			2	(1.2)	2 [0.0]	0		
Gastric polyps	0			2	(1.2)	2 [0.0]	0		
Gastrooesophageal reflux disease	0			2	(1.2)	2 [0.0]	0		
Haemorrhoids thrombosed	0			1	(0.6)	3 [0.0]	0		
Abdominal pain lower	1	(9.1)	1 [0.1]	1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Anal fistula	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Breath odour	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Dyspepsia	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Flatulence	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Food poisoning	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Gastrointestinal haemorrhage	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Haematemesis	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Haemorrhoids	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Lip discolouration	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Not hispanic or latino column.

Adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - by ethnicity - summary - HA+HAwI+HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	Hispanic or latino			Not hispanic or latino			Not reported		
	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]
Lip swelling	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Melaena	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Oral mucosal blistering	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Mallory-Weiss syndrome	1	(9.1)	1 [0.1]	0			0		
Investigations	1	(9.1)	1 [0.1]	31	(18.6)	83 [0.4]	1	(14.3)	4 [0.4]
Fibrin D dimer increased	0			16	(9.6)	23 [0.1]	1	(14.3)	2 [0.2]
Prothrombin fragment 1.2 increased	0			8	(4.8)	14 [0.1]	0		
Prothrombin level increased	0			8	(4.8)	12 [0.1]	1	(14.3)	2 [0.2]
C-reactive protein increased	0			3	(1.8)	3 [0.0]	0		
Thrombin-antithrombin III complex increased	0			2	(1.2)	5 [0.0]	0		
Blood fibrinogen decreased	0			2	(1.2)	2 [0.0]	0		
Hepatic enzyme increased	0			2	(1.2)	2 [0.0]	0		
Antithrombin III decreased	0			1	(0.6)	2 [0.0]	0		
Platelet count increased	0			1	(0.6)	2 [0.0]	0		
Activated partial thromboplastin time prolonged	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Alanine aminotransferase increased	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Aspartate aminotransferase increased	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Basophil count increased	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Blood bilirubin increased	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Blood creatinine increased	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Blood pressure diastolic increased	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Eosinophil count increased	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Fibrinolysis	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Glomerular filtration rate decreased	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Haemoglobin decreased	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Intraocular pressure increased	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Lipoprotein increased	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Liver function test decreased	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Platelet count decreased	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
SARS-CoV-2 test positive	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Soluble fibrin monomer complex increased	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Weight decreased	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Vitamin D decreased	1	(9.1)	1 [0.1]	0			0		

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Not hispanic or latino column.

Adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - by ethnicity - summary - HA+HAwI+HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	Hispanic or latino			Not hispanic or latino			Not reported		
	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]
Nervous system disorders	2	(18.2)	4 [0.4]	24	(14.4)	55 [0.3]	1	(14.3)	2 [0.2]
Headache	2	(18.2)	4 [0.4]	18	(10.8)	26 [0.1]	0		
Hypoaesthesia	0			2	(1.2)	3 [0.0]	0		
Migraine	0			1	(0.6)	12 [0.1]	0		
Migraine with aura	0			1	(0.6)	4 [0.0]	0		
Aura	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Carpal tunnel syndrome	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Cervicobrachial syndrome	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Disturbance in attention	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Dizziness	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Epilepsy	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Loss of consciousness	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Paraesthesia	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Radiculopathy	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Seizure	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Presyncope	0			0			1	(14.3)	2 [0.2]
Skin and subcutaneous tissue disorders	1	(9.1)	1 [0.1]	20	(12.0)	30 [0.1]	2	(28.6)	2 [0.2]
Pruritus	0			3	(1.8)	4 [0.0]	0		
Eczema	0			3	(1.8)	3 [0.0]	0		
Urticaria	0			3	(1.8)	3 [0.0]	0		
Dry skin	0			2	(1.2)	2 [0.0]	1	(14.3)	1 [0.1]
Rash	0			2	(1.2)	2 [0.0]	0		
Dermatitis contact	0			1	(0.6)	2 [0.0]	0		
Hyperkeratosis	0			1	(0.6)	2 [0.0]	0		
Rash maculo-papular	0			1	(0.6)	2 [0.0]	0		
Alopecia	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Angioedema	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Blister	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Ecchymosis	0			1	(0.6)	1 [0.0]	1	(14.3)	1 [0.1]
Eczema nummular	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Erythema	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Intertrigo	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Not hispanic or latino column.

Adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - by ethnicity - summary - HA+HAwI+HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	Hispanic or latino			Not hispanic or latino			Not reported		
	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]
Skin exfoliation	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Skin haemorrhage	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Skin ulcer	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Penile ulceration	1	(9.1)	1 [0.1]	0			0		
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1	(9.1)	2 [0.2]	18	(10.8)	29 [0.1]	0		
Cough	1	(9.1)	1 [0.1]	7	(4.2)	7 [0.0]	0		
Oropharyngeal pain	0			4	(2.4)	8 [0.0]	0		
Nasal congestion	0			3	(1.8)	3 [0.0]	0		
Catarrh	0			2	(1.2)	2 [0.0]	0		
Nasal septum deviation	0			2	(1.2)	2 [0.0]	0		
Rhinorrhoea	0			2	(1.2)	2 [0.0]	0		
Haemoptysis	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Nasal obstruction	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Respiratory disorder	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Rhinitis allergic	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Sleep apnoea syndrome	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Pharyngeal haemorrhage	1	(9.1)	1 [0.1]	0			0		
Vascular disorders	0			11	(6.6)	11 [0.1]	0		
Hypertension	0			6	(3.6)	6 [0.0]	0		
Erythromelalgia	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Haematoma	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Haemorrhage	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Orthostatic hypotension	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Shock haemorrhagic	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Metabolism and nutrition disorders	0			8	(4.8)	8 [0.0]	0		
Type 2 diabetes mellitus	0			2	(1.2)	2 [0.0]	0		
Vitamin D deficiency	0			2	(1.2)	2 [0.0]	0		
Diabetes mellitus	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Hypercholesterolaemia	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Hyperuricaemia	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		
Iron deficiency	0			1	(0.6)	1 [0.0]	0		

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Not hispanic or latino column.

Adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - by ethnicity - summary - HA+HAwI+HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	Hispanic or latino N (%) E [R]	Not hispanic or latino N (%) E [R]	Not reported N (%) E [R]
Renal and urinary disorders	0	6 (3.6) 7 [0.0]	0
Calculus urinary	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0
Crystalluria	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0
Dysuria	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0
Haematuria	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0
Renal colic	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0
Renal infarct	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0
Ureterocele	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0
Blood and lymphatic system disorders	0	5 (3.0) 5 [0.0]	0
Anaemia	0	3 (1.8) 3 [0.0]	0
Blood loss anaemia	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0
Thrombocytopenia	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0
Psychiatric disorders	0	5 (3.0) 5 [0.0]	0
Anxiety	0	2 (1.2) 2 [0.0]	0
Insomnia	0	2 (1.2) 2 [0.0]	0
Sleep disorder	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0
Eye disorders	1 (9.1) 2 [0.2]	4 (2.4) 9 [0.0]	0
Visual field defect	0	1 (0.6) 5 [0.0]	0
Conjunctival hyperaemia	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0
Dry eye	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0
Episcleritis	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0
Vitreous floaters	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0
Pinguecula	1 (9.1) 1 [0.1]	0	0
Retinal detachment	1 (9.1) 1 [0.1]	0	0
Immune system disorders	0	4 (2.4) 8 [0.0]	0
Hypersensitivity	0	4 (2.4) 8 [0.0]	0
Cardiac disorders	0	4 (2.4) 6 [0.0]	0
Palpitations	0	2 (1.2) 2 [0.0]	0

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Not hispanic or latino column.

Adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - by ethnicity - summary - HA+HAwI+HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	Hispanic or latino N (%) E [R]	Not hispanic or latino N (%) E [R]	Not reported N (%) E [R]
Congestive cardiomyopathy	0	1 (0.6) 2 [0.0]	0
Angina pectoris	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0
Tachycardia	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0
Congenital, familial and genetic disorders	0	3 (1.8) 3 [0.0]	0
Gilbert's syndrome	0	2 (1.2) 2 [0.0]	0
Phimosis	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0
Ear and labyrinth disorders	0	2 (1.2) 2 [0.0]	0
Deafness	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0
Ear pain	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0
Hepatobiliary disorders	0	2 (1.2) 2 [0.0]	0
Fatty liver alcoholic	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0
Hepatic steatosis	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0
Surgical and medical procedures	0	2 (1.2) 2 [0.0]	0
Central venous catheter removal	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0
Tooth restoration	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0
Skin papilloma	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0
Product issues	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0
Device physical property issue	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0
Reproductive system and breast disorders	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0
Scrotal ulcer	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Not hispanic or latino column.

7.5.6 Adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - US vs non-US - summary - HA+HAwI+HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	US subjects N (%)	E	[R]	non-US subjects N (%)	E	[R]	Total N (%)	E	[R]
N	13			172			185		
PYE	14.2			218.7			232.8		
Total events	10 (76.9)	46	[3.2]	127 (73.8)	786	[3.6]	137 (74.1)	832	[3.6]
Infections and infestations	5 (38.5)	7	[0.5]	67 (39.0)	141	[0.6]	72 (38.9)	148	[0.6]
Nasopharyngitis	1 (7.7)	1	[0.1]	23 (13.4)	37	[0.2]	24 (13.0)	38	[0.2]
Upper respiratory tract infection	1 (7.7)	2	[0.1]	15 (8.7)	23	[0.1]	16 (8.6)	25	[0.1]
Pharyngitis	0			7 (4.1)	8	[0.0]	7 (3.8)	8	[0.0]
COVID-19	0			6 (3.5)	6	[0.0]	6 (3.2)	6	[0.0]
Rhinitis	0			5 (2.9)	6	[0.0]	5 (2.7)	6	[0.0]
Influenza	1 (7.7)	1	[0.1]	4 (2.3)	4	[0.0]	5 (2.7)	5	[0.0]
Gastrointestinal infection	0			4 (2.3)	4	[0.0]	4 (2.2)	4	[0.0]
Gastroenteritis	0			3 (1.7)	4	[0.0]	3 (1.6)	4	[0.0]
Gastroenteritis viral	1 (7.7)	1	[0.1]	2 (1.2)	3	[0.0]	3 (1.6)	4	[0.0]
Periodontitis	0			3 (1.7)	3	[0.0]	3 (1.6)	3	[0.0]
Respiratory tract infection	0			3 (1.7)	3	[0.0]	3 (1.6)	3	[0.0]
Urinary tract infection	1 (7.7)	1	[0.1]	2 (1.2)	2	[0.0]	3 (1.6)	3	[0.0]
Viral upper respiratory tract infection	1 (7.7)	1	[0.1]	2 (1.2)	2	[0.0]	3 (1.6)	3	[0.0]
Gingivitis	0			2 (1.2)	2	[0.0]	2 (1.1)	2	[0.0]
Localised infection	0			2 (1.2)	2	[0.0]	2 (1.1)	2	[0.0]
Pulpitis dental	0			2 (1.2)	2	[0.0]	2 (1.1)	2	[0.0]
Sinusitis	0			2 (1.2)	2	[0.0]	2 (1.1)	2	[0.0]
Tonsillitis	0			2 (1.2)	2	[0.0]	2 (1.1)	2	[0.0]
Tooth abscess	0			2 (1.2)	2	[0.0]	2 (1.1)	2	[0.0]
Respiratory tract infection viral	0			1 (0.6)	2	[0.0]	1 (0.5)	2	[0.0]
Atypical pneumonia	0			1 (0.6)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Bronchitis	0			1 (0.6)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Catheter site infection	0			1 (0.6)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Cellulitis	0			1 (0.6)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Chronic tonsillitis	0			1 (0.6)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Conjunctivitis	0			1 (0.6)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Ear infection	0			1 (0.6)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Total column.

Adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - US vs non-US - summary - HA+HAwI+HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	US subjects			non-US subjects			Total		
	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]
Encephalitis	0			1	(0.6)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Fungal infection	0			1	(0.6)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Fungal skin infection	0			1	(0.6)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Gastroenteritis bacterial	0			1	(0.6)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Gastroenteritis norovirus	0			1	(0.6)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Haematoma infection	0			1	(0.6)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Hordeolum	0			1	(0.6)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Laryngitis	0			1	(0.6)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Lower respiratory tract infection	0			1	(0.6)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Oral herpes	0			1	(0.6)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Otitis externa	0			1	(0.6)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Pneumonia	0			1	(0.6)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Postoperative wound infection	0			1	(0.6)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Pyoderma	0			1	(0.6)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Skin infection	0			1	(0.6)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
General disorders and administration site conditions	5	(38.5)	8 [0.6]	59	(34.3)	131 [0.6]	64	(34.6)	139 [0.6]
Injection site erythema	0			13	(7.6)	17 [0.1]	13	(7.0)	17 [0.1]
Injection site bruising	2	(15.4)	3 [0.2]	10	(5.8)	17 [0.1]	12	(6.5)	20 [0.1]
Pyrexia	1	(7.7)	1 [0.1]	11	(6.4)	12 [0.1]	12	(6.5)	13 [0.1]
Injection site haematoma	0			10	(5.8)	23 [0.1]	10	(5.4)	23 [0.1]
Injection site haemorrhage	0			8	(4.7)	17 [0.1]	8	(4.3)	17 [0.1]
Injection site pruritus	0			5	(2.9)	6 [0.0]	5	(2.7)	6 [0.0]
Injection site urticaria	0			3	(1.7)	7 [0.0]	3	(1.6)	7 [0.0]
Fatigue	1	(7.7)	1 [0.1]	2	(1.2)	2 [0.0]	3	(1.6)	3 [0.0]
Injection site swelling	1	(7.7)	1 [0.1]	2	(1.2)	2 [0.0]	3	(1.6)	3 [0.0]
Chest pain	0			2	(1.2)	2 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
Influenza like illness	1	(7.7)	1 [0.1]	1	(0.6)	1 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
Injection site induration	0			2	(1.2)	2 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
Injection site rash	0			2	(1.2)	2 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
Injection site reaction	0			2	(1.2)	2 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
Oedema peripheral	0			2	(1.2)	2 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
Peripheral swelling	0			2	(1.2)	2 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
Vaccination site pain	0			2	(1.2)	2 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
Asthenia	0			1	(0.6)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Total column.

Adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - US vs non-US - summary - HA+HAwI+HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	US subjects			non-US subjects			Total		
	N (%)	E	[R]	N (%)	E	[R]	N (%)	E	[R]
Chills	1 (7.7)	1	[0.1]	0			1 (0.5)	1	[0.0]
Exercise tolerance decreased	0			1 (0.6)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Face oedema	0			1 (0.6)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Facial pain	0			1 (0.6)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
General physical health deterioration	0			1 (0.6)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Granuloma	0			1 (0.6)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Hunger	0			1 (0.6)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Inflammation	0			1 (0.6)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Injection site hypoaesthesia	0			1 (0.6)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Injection site pain	0			1 (0.6)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Mucosal disorder	0			1 (0.6)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Pain	0			1 (0.6)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Puncture site haemorrhage	0			1 (0.6)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2 (15.4)	2	[0.1]	51 (29.7)	116	[0.5]	53 (28.6)	118	[0.5]
Arthralgia	0			20 (11.6)	34	[0.2]	20 (10.8)	34	[0.1]
Back pain	0			7 (4.1)	9	[0.0]	7 (3.8)	9	[0.0]
Myalgia	0			6 (3.5)	8	[0.0]	6 (3.2)	8	[0.0]
Joint swelling	0			5 (2.9)	5	[0.0]	5 (2.7)	5	[0.0]
Pain in extremity	0			4 (2.3)	4	[0.0]	4 (2.2)	4	[0.0]
Neck pain	0			3 (1.7)	10	[0.0]	3 (1.6)	10	[0.0]
Groin pain	0			3 (1.7)	4	[0.0]	3 (1.6)	4	[0.0]
Haemophilic arthropathy	0			3 (1.7)	4	[0.0]	3 (1.6)	4	[0.0]
Musculoskeletal chest pain	0			3 (1.7)	4	[0.0]	3 (1.6)	4	[0.0]
Arthropathy	0			3 (1.7)	3	[0.0]	3 (1.6)	3	[0.0]
Musculoskeletal stiffness	1 (7.7)	1	[0.1]	2 (1.2)	2	[0.0]	3 (1.6)	3	[0.0]
Synovitis	0			3 (1.7)	3	[0.0]	3 (1.6)	3	[0.0]
Arthritis	0			2 (1.2)	3	[0.0]	2 (1.1)	3	[0.0]
Osteoporosis	0			2 (1.2)	3	[0.0]	2 (1.1)	3	[0.0]
Tendonitis	0			2 (1.2)	3	[0.0]	2 (1.1)	3	[0.0]
Haemarthrosis	0			2 (1.2)	2	[0.0]	2 (1.1)	2	[0.0]
Muscle haemorrhage	0			2 (1.2)	2	[0.0]	2 (1.1)	2	[0.0]
Osteoarthritis	0			2 (1.2)	2	[0.0]	2 (1.1)	2	[0.0]
Bone pain	0			1 (0.6)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]
Bursitis	0			1 (0.6)	1	[0.0]	1 (0.5)	1	[0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Total column.

Adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - US vs non-US - summary - HA+HAwI+HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	US subjects		non-US subjects		Total	
	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]
Joint range of motion decreased	0		1 (0.6)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]
Muscle atrophy	0		1 (0.6)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]
Muscle contracture	0		1 (0.6)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]
Muscle spasms	1 (7.7)	1 [0.1]	0		1 (0.5)	1 [0.0]
Muscle tightness	0		1 (0.6)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]
Periarthritis	0		1 (0.6)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]
Scoliosis	0		1 (0.6)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]
Spinal osteoarthritis	0		1 (0.6)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]
Synovial cyst	0		1 (0.6)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]
Tendon calcification	0		1 (0.6)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]
Injury, poisoning and procedural complications	4 (30.8)	5 [0.4]	37 (21.5)	64 [0.3]	41 (22.2)	69 [0.3]
Ligament sprain	1 (7.7)	1 [0.1]	4 (2.3)	5 [0.0]	5 (2.7)	6 [0.0]
Fall	1 (7.7)	1 [0.1]	4 (2.3)	4 [0.0]	5 (2.7)	5 [0.0]
Overdose	0		4 (2.3)	6 [0.0]	4 (2.2)	6 [0.0]
Vaccination complication	0		4 (2.3)	6 [0.0]	4 (2.2)	6 [0.0]
Contusion	0		3 (1.7)	12 [0.1]	3 (1.6)	12 [0.1]
Limb injury	0		3 (1.7)	4 [0.0]	3 (1.6)	4 [0.0]
Joint injury	0		3 (1.7)	3 [0.0]	3 (1.6)	3 [0.0]
Tooth fracture	1 (7.7)	2 [0.1]	1 (0.6)	1 [0.0]	2 (1.1)	3 [0.0]
Post-traumatic pain	1 (7.7)	1 [0.1]	1 (0.6)	1 [0.0]	2 (1.1)	2 [0.0]
Skin laceration	0		1 (0.6)	3 [0.0]	1 (0.5)	3 [0.0]
Shunt thrombosis	0		1 (0.6)	2 [0.0]	1 (0.5)	2 [0.0]
Animal bite	0		1 (0.6)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]
Femur fracture	0		1 (0.6)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]
Hand fracture	0		1 (0.6)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]
Humerus fracture	0		1 (0.6)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]
Incorrect dose administered	0		1 (0.6)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]
Muscle injury	0		1 (0.6)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]
Muscle rupture	0		1 (0.6)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]
Patella fracture	0		1 (0.6)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]
Post procedural discomfort	0		1 (0.6)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]
Post procedural haematoma	0		1 (0.6)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]
Post-traumatic neck syndrome	0		1 (0.6)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]
Radius fracture	0		1 (0.6)	1 [0.0]	1 (0.5)	1 [0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Total column.

Adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - US vs non-US - summary - HA+HAwI+HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	US subjects N (%) E [R]	non-US subjects N (%) E [R]	Total N (%) E [R]
Rib fracture	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.5) 1 [0.0]
Road traffic accident	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.5) 1 [0.0]
Skin injury	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.5) 1 [0.0]
Subdural haemorrhage	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.5) 1 [0.0]
Underdose	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.5) 1 [0.0]
Gastrointestinal disorders	4 (30.8) 5 [0.4]	32 (18.6) 67 [0.3]	36 (19.5) 72 [0.3]
Diarrhoea	1 (7.7) 1 [0.1]	8 (4.7) 9 [0.0]	9 (4.9) 10 [0.0]
Vomiting	0	6 (3.5) 6 [0.0]	6 (3.2) 6 [0.0]
Toothache	1 (7.7) 1 [0.1]	4 (2.3) 5 [0.0]	5 (2.7) 6 [0.0]
Dental caries	1 (7.7) 1 [0.1]	3 (1.7) 7 [0.0]	4 (2.2) 8 [0.0]
Abdominal pain	0	4 (2.3) 5 [0.0]	4 (2.2) 5 [0.0]
Constipation	0	4 (2.3) 4 [0.0]	4 (2.2) 4 [0.0]
Nausea	1 (7.7) 1 [0.1]	2 (1.2) 2 [0.0]	3 (1.6) 3 [0.0]
Dysphagia	0	2 (1.2) 3 [0.0]	2 (1.1) 3 [0.0]
Gastritis	0	2 (1.2) 3 [0.0]	2 (1.1) 3 [0.0]
Abdominal pain lower	0	2 (1.2) 2 [0.0]	2 (1.1) 2 [0.0]
Chronic gastritis	0	2 (1.2) 2 [0.0]	2 (1.1) 2 [0.0]
Gastric polyps	0	2 (1.2) 2 [0.0]	2 (1.1) 2 [0.0]
Gastrooesophageal reflux disease	0	2 (1.2) 2 [0.0]	2 (1.1) 2 [0.0]
Haemorrhoids thrombosed	0	1 (0.6) 3 [0.0]	1 (0.5) 3 [0.0]
Anal fistula	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.5) 1 [0.0]
Breath odour	1 (7.7) 1 [0.1]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Dyspepsia	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.5) 1 [0.0]
Flatulence	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.5) 1 [0.0]
Food poisoning	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.5) 1 [0.0]
Gastrointestinal haemorrhage	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.5) 1 [0.0]
Haematemesis	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.5) 1 [0.0]
Haemorrhoids	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.5) 1 [0.0]
Lip discolouration	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.5) 1 [0.0]
Lip swelling	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.5) 1 [0.0]
Mallory-Weiss syndrome	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.5) 1 [0.0]
Melaena	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.5) 1 [0.0]
Oral mucosal blistering	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.5) 1 [0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Total column.

Adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - US vs non-US - summary - HA+HAwI+HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	US subjects			non-US subjects			Total		
	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]
Investigations	4	(30.8)	7 [0.5]	29	(16.9)	81 [0.4]	33	(17.8)	88 [0.4]
Fibrin D dimer increased	1	(7.7)	1 [0.1]	16	(9.3)	24 [0.1]	17	(9.2)	25 [0.1]
Prothrombin level increased	1	(7.7)	1 [0.1]	8	(4.7)	13 [0.1]	9	(4.9)	14 [0.1]
Prothrombin fragment 1.2 increased	0			8	(4.7)	14 [0.1]	8	(4.3)	14 [0.1]
C-reactive protein increased	0			3	(1.7)	3 [0.0]	3	(1.6)	3 [0.0]
Thrombin-antithrombin III complex increased	0			2	(1.2)	5 [0.0]	2	(1.1)	5 [0.0]
Blood fibrinogen decreased	0			2	(1.2)	2 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
Hepatic enzyme increased	1	(7.7)	1 [0.1]	1	(0.6)	1 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
Antithrombin III decreased	0			1	(0.6)	2 [0.0]	1	(0.5)	2 [0.0]
Platelet count increased	0			1	(0.6)	2 [0.0]	1	(0.5)	2 [0.0]
Activated partial thromboplastin time prolonged	0			1	(0.6)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Alanine aminotransferase increased	0			1	(0.6)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Aspartate aminotransferase increased	1	(7.7)	1 [0.1]	0			1	(0.5)	1 [0.0]
Basophil count increased	0			1	(0.6)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Blood bilirubin increased	1	(7.7)	1 [0.1]	0			1	(0.5)	1 [0.0]
Blood creatinine increased	0			1	(0.6)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Blood pressure diastolic increased	0			1	(0.6)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Eosinophil count increased	0			1	(0.6)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Fibrinolysis	0			1	(0.6)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Glomerular filtration rate decreased	0			1	(0.6)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Haemoglobin decreased	0			1	(0.6)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Intraocular pressure increased	1	(7.7)	1 [0.1]	0			1	(0.5)	1 [0.0]
Lipoprotein increased	1	(7.7)	1 [0.1]	0			1	(0.5)	1 [0.0]
Liver function test decreased	0			1	(0.6)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Platelet count decreased	0			1	(0.6)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
SARS-CoV-2 test positive	0			1	(0.6)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Soluble fibrin monomer complex increased	0			1	(0.6)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Vitamin D decreased	0			1	(0.6)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Weight decreased	0			1	(0.6)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Nervous system disorders	4	(30.8)	5 [0.4]	23	(13.4)	56 [0.3]	27	(14.6)	61 [0.3]
Headache	4	(30.8)	5 [0.4]	16	(9.3)	25 [0.1]	20	(10.8)	30 [0.1]
Hypoaesthesia	0			2	(1.2)	3 [0.0]	2	(1.1)	3 [0.0]
Migraine	0			1	(0.6)	12 [0.1]	1	(0.5)	12 [0.1]
Migraine with aura	0			1	(0.6)	4 [0.0]	1	(0.5)	4 [0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Total column.

Adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - US vs non-US - summary - HA+HAwI+HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	US subjects N (%) E [R]	non-US subjects N (%) E [R]	Total N (%) E [R]
Presyncope	0	1 (0.6) 2 [0.0]	1 (0.5) 2 [0.0]
Aura	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.5) 1 [0.0]
Carpal tunnel syndrome	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.5) 1 [0.0]
Cervicobrachial syndrome	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.5) 1 [0.0]
Disturbance in attention	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.5) 1 [0.0]
Dizziness	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.5) 1 [0.0]
Epilepsy	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.5) 1 [0.0]
Loss of consciousness	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.5) 1 [0.0]
Paraesthesia	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.5) 1 [0.0]
Radiculopathy	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.5) 1 [0.0]
Seizure	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.5) 1 [0.0]
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (7.7) 1 [0.1]	22 (12.8) 32 [0.1]	23 (12.4) 33 [0.1]
Pruritus	0	3 (1.7) 4 [0.0]	3 (1.6) 4 [0.0]
Dry skin	0	3 (1.7) 3 [0.0]	3 (1.6) 3 [0.0]
Eczema	0	3 (1.7) 3 [0.0]	3 (1.6) 3 [0.0]
Urticaria	0	3 (1.7) 3 [0.0]	3 (1.6) 3 [0.0]
Ecchymosis	0	2 (1.2) 2 [0.0]	2 (1.1) 2 [0.0]
Rash	1 (7.7) 1 [0.1]	1 (0.6) 1 [0.0]	2 (1.1) 2 [0.0]
Dermatitis contact	0	1 (0.6) 2 [0.0]	1 (0.5) 2 [0.0]
Hyperkeratosis	0	1 (0.6) 2 [0.0]	1 (0.5) 2 [0.0]
Rash maculo-papular	0	1 (0.6) 2 [0.0]	1 (0.5) 2 [0.0]
Alopecia	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.5) 1 [0.0]
Angioedema	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.5) 1 [0.0]
Blister	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.5) 1 [0.0]
Eczema nummular	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.5) 1 [0.0]
Erythema	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.5) 1 [0.0]
Intertrigo	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.5) 1 [0.0]
Penile ulceration	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.5) 1 [0.0]
Skin exfoliation	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.5) 1 [0.0]
Skin haemorrhage	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.5) 1 [0.0]
Skin ulcer	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.5) 1 [0.0]
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (7.7) 1 [0.1]	18 (10.5) 30 [0.1]	19 (10.3) 31 [0.1]
Cough	0	8 (4.7) 8 [0.0]	8 (4.3) 8 [0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Total column.

Adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - US vs non-US - summary - HA+HAwI+HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	US subjects			non-US subjects			Total		
	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]
Oropharyngeal pain	1	(7.7)	1 [0.1]	3	(1.7)	7 [0.0]	4	(2.2)	8 [0.0]
Nasal congestion	0			3	(1.7)	3 [0.0]	3	(1.6)	3 [0.0]
Catarrh	0			2	(1.2)	2 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
Nasal septum deviation	0			2	(1.2)	2 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
Rhinorrhoea	0			2	(1.2)	2 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
Haemoptysis	0			1	(0.6)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Nasal obstruction	0			1	(0.6)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Pharyngeal haemorrhage	0			1	(0.6)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Respiratory disorder	0			1	(0.6)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Rhinitis allergic	0			1	(0.6)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Sleep apnoea syndrome	0			1	(0.6)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Vascular disorders	0			11	(6.4)	11 [0.1]	11	(5.9)	11 [0.0]
Hypertension	0			6	(3.5)	6 [0.0]	6	(3.2)	6 [0.0]
Erythromelalgia	0			1	(0.6)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Haematoma	0			1	(0.6)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Haemorrhage	0			1	(0.6)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Orthostatic hypotension	0			1	(0.6)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Shock haemorrhagic	0			1	(0.6)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Metabolism and nutrition disorders	1	(7.7)	1 [0.1]	7	(4.1)	7 [0.0]	8	(4.3)	8 [0.0]
Type 2 diabetes mellitus	0			2	(1.2)	2 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
Vitamin D deficiency	1	(7.7)	1 [0.1]	1	(0.6)	1 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
Diabetes mellitus	0			1	(0.6)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Hypercholesterolaemia	0			1	(0.6)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Hyperuricaemia	0			1	(0.6)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Iron deficiency	0			1	(0.6)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Renal and urinary disorders	1	(7.7)	1 [0.1]	5	(2.9)	6 [0.0]	6	(3.2)	7 [0.0]
Calculus urinary	0			1	(0.6)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Crystalluria	0			1	(0.6)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Dysuria	0			1	(0.6)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Haematuria	0			1	(0.6)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Renal colic	0			1	(0.6)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Renal infarct	1	(7.7)	1 [0.1]	0			1	(0.5)	1 [0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Total column.

Adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - US vs non-US - summary - HA+HAwI+HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	US subjects			non-US subjects			Total		
	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]
Ureterocele	0			1	(0.6)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Eye disorders	0			5	(2.9)	11 [0.1]	5	(2.7)	11 [0.0]
Visual field defect	0			1	(0.6)	5 [0.0]	1	(0.5)	5 [0.0]
Conjunctival hyperaemia	0			1	(0.6)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Dry eye	0			1	(0.6)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Episcleritis	0			1	(0.6)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Pinguecula	0			1	(0.6)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Retinal detachment	0			1	(0.6)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Vitreous floaters	0			1	(0.6)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Blood and lymphatic system disorders	0			5	(2.9)	5 [0.0]	5	(2.7)	5 [0.0]
Anaemia	0			3	(1.7)	3 [0.0]	3	(1.6)	3 [0.0]
Blood loss anaemia	0			1	(0.6)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Thrombocytopenia	0			1	(0.6)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Psychiatric disorders	2	(15.4)	2 [0.1]	3	(1.7)	3 [0.0]	5	(2.7)	5 [0.0]
Anxiety	1	(7.7)	1 [0.1]	1	(0.6)	1 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
Insomnia	1	(7.7)	1 [0.1]	1	(0.6)	1 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
Sleep disorder	0			1	(0.6)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Immune system disorders	0			4	(2.3)	8 [0.0]	4	(2.2)	8 [0.0]
Hypersensitivity	0			4	(2.3)	8 [0.0]	4	(2.2)	8 [0.0]
Cardiac disorders	0			4	(2.3)	6 [0.0]	4	(2.2)	6 [0.0]
Palpitations	0			2	(1.2)	2 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
Congestive cardiomyopathy	0			1	(0.6)	2 [0.0]	1	(0.5)	2 [0.0]
Angina pectoris	0			1	(0.6)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Tachycardia	0			1	(0.6)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Congenital, familial and genetic disorders	0			3	(1.7)	3 [0.0]	3	(1.6)	3 [0.0]
Gilbert's syndrome	0			2	(1.2)	2 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]
Phimosis	0			1	(0.6)	1 [0.0]	1	(0.5)	1 [0.0]
Ear and labyrinth disorders	0			2	(1.2)	2 [0.0]	2	(1.1)	2 [0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Total column.

Adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - US vs non-US - summary - HA+HAwI+HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	US subjects N (%) E [R]	non-US subjects N (%) E [R]	Total N (%) E [R]
Deafness	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.5) 1 [0.0]
Ear pain	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.5) 1 [0.0]
Hepatobiliary disorders	0	2 (1.2) 2 [0.0]	2 (1.1) 2 [0.0]
Fatty liver alcoholic	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.5) 1 [0.0]
Hepatic steatosis	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.5) 1 [0.0]
Surgical and medical procedures	1 (7.7) 1 [0.1]	1 (0.6) 1 [0.0]	2 (1.1) 2 [0.0]
Central venous catheter removal	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.5) 1 [0.0]
Tooth restoration	1 (7.7) 1 [0.1]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.5) 1 [0.0]
Skin papilloma	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.5) 1 [0.0]
Product issues	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.5) 1 [0.0]
Device physical property issue	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.5) 1 [0.0]
Reproductive system and breast disorders	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.5) 1 [0.0]
Scrotal ulcer	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.5) 1 [0.0]

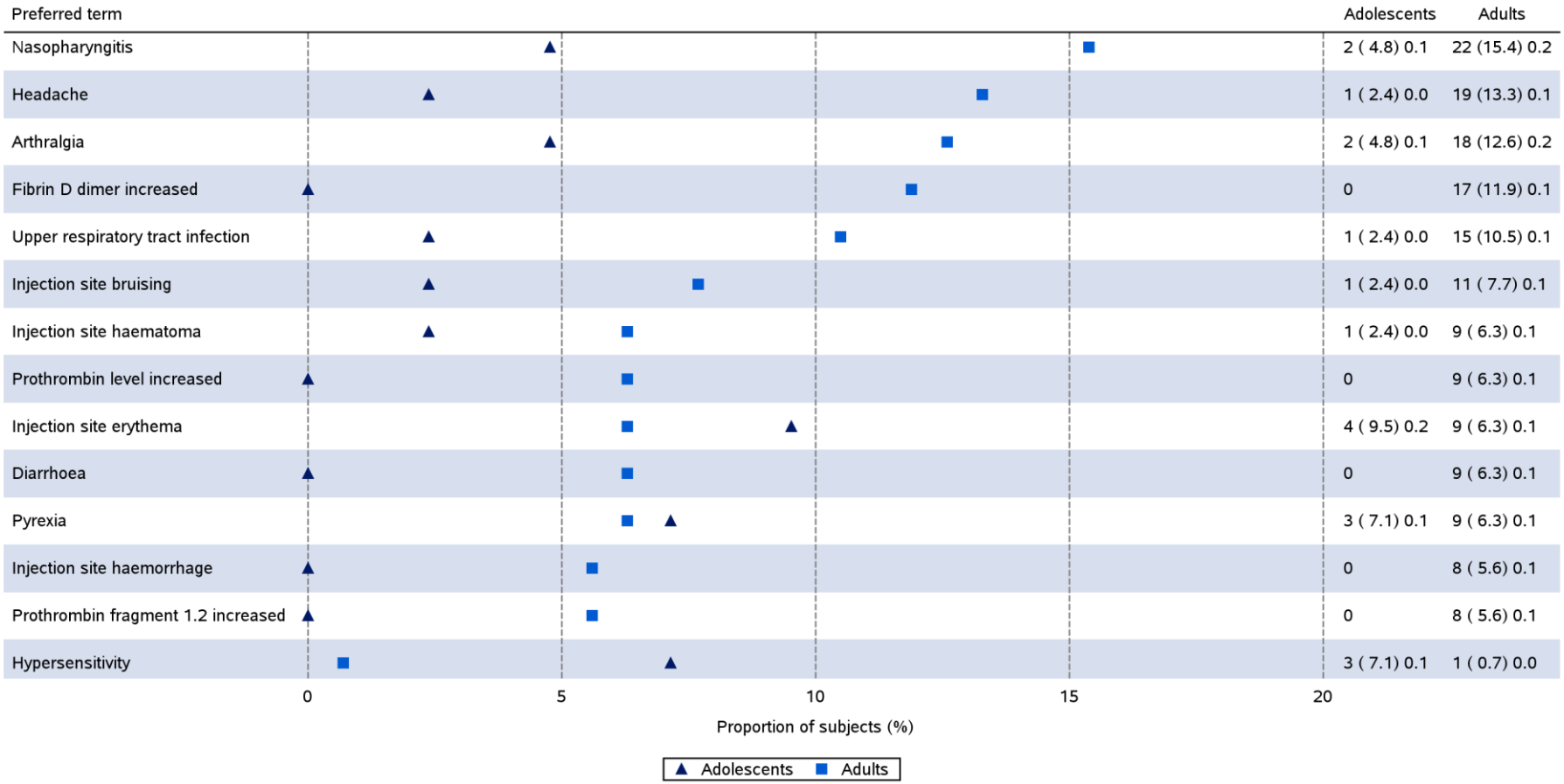
HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Total column.

7.5.7 Adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - most frequent (>=5%) - by age group - summary - HA+HAwI+HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	Adolescents N	(%)	E	[R]	Adults N	(%)	E	[R]
N	42				143			
PYE	37.1				195.7			
Infections and infestations								
Nasopharyngitis	2	(4.8)	2	[0.1]	22	(15.4)	36	[0.2]
Upper respiratory tract infection	1	(2.4)	1	[0.0]	15	(10.5)	24	[0.1]
General disorders and administration site conditions								
Injection site bruising	1	(2.4)	1	[0.0]	11	(7.7)	19	[0.1]
Injection site haematoma	1	(2.4)	1	[0.0]	9	(6.3)	22	[0.1]
Injection site erythema	4	(9.5)	6	[0.2]	9	(6.3)	11	[0.1]
Pyrexia	3	(7.1)	3	[0.1]	9	(6.3)	10	[0.1]
Injection site haemorrhage	0				8	(5.6)	17	[0.1]
Musculoskeletal and connective tissue disorders								
Arthralgia	2	(4.8)	2	[0.1]	18	(12.6)	32	[0.2]
Investigations								
Fibrin D dimer increased	0				17	(11.9)	25	[0.1]
Prothrombin level increased	0				9	(6.3)	14	[0.1]
Prothrombin fragment 1.2 increased	0				8	(5.6)	14	[0.1]
Gastrointestinal disorders								
Diarrhoea	0				9	(6.3)	10	[0.1]
Nervous system disorders								
Headache	1	(2.4)	1	[0.0]	19	(13.3)	29	[0.1]
Immune system disorders								
Hypersensitivity	3	(7.1)	5	[0.1]	1	(0.7)	3	[0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Adults column. Most frequent is defined as preferred terms with percentage of subjects >= 5% in any of the Adolescents or Adults columns.

7.5.8 Adverse events on concizumab - by preferred term - most frequent (>=5%) - by age group - summary plot - HA+HAwI+HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311



HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.

nn7415/nn7415-summary/safety_fda_nda_20220527_er
27MAY2022:16:38:36 - f-ae-pt-agegrp-5pct.sas/f-ae-pt-agegrp-5pct.png

7.5.9 Serious adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - by age group - summary - HA+HAwI+HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	Adolescents N	(%)	E	[R]	Adults N	(%)	E	[R]
N	42				143			
PYE	37.1				195.7			
Total events	5	(11.9)	6	[0.2]	19	(13.3)	26	[0.1]
Infections and infestations	2	(4.8)	2	[0.1]	4	(2.8)	4	[0.0]
COVID-19	0				2	(1.4)	2	[0.0]
Atypical pneumonia	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Gastrointestinal infection	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Catheter site infection	1	(2.4)	1	[0.0]	0			
Encephalitis	1	(2.4)	1	[0.0]	0			
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0				4	(2.8)	4	[0.0]
Muscle haemorrhage	0				2	(1.4)	2	[0.0]
Arthropathy	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Haemarthrosis	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Injury, poisoning and procedural complications	1	(2.4)	1	[0.0]	3	(2.1)	6	[0.0]
Femur fracture	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Hand fracture	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Humerus fracture	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Ligament sprain	1	(2.4)	1	[0.0]	1	(0.7)	1	[0.0]
Road traffic accident	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Subdural haemorrhage	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Investigations	0				2	(1.4)	3	[0.0]
Fibrin D dimer increased	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Haemoglobin decreased	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Prothrombin fragment 1.2 increased	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Nervous system disorders	0				2	(1.4)	2	[0.0]
Dizziness	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Loss of consciousness	0				1	(0.7)	1	[0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Adults column.

Serious adverse events on concizumab - by system organ class and preferred term - by age group - summary - HA+HAwI+HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	Adolescents N	(%)	E	[R]	Adults N	(%)	E	[R]
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0				2	(1.4)	2	[0.0]
Pharyngeal haemorrhage	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Sleep apnoea syndrome	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Gastrointestinal disorders	1	(2.4)	2	[0.1]	1	(0.7)	1	[0.0]
Gastrointestinal haemorrhage	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Haematemesis	1	(2.4)	1	[0.0]	0			
Melaena	1	(2.4)	1	[0.0]	0			
General disorders and administration site conditions	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Puncture site haemorrhage	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Renal and urinary disorders	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Renal infarct	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Surgical and medical procedures	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Central venous catheter removal	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Vascular disorders	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Shock haemorrhagic	0				1	(0.7)	1	[0.0]
Immune system disorders	1	(2.4)	1	[0.0]	0			
Hypersensitivity	1	(2.4)	1	[0.0]	0			

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Adults column.

7.5.10 Adverse events on concizumab - by renal function - by system organ class and preferred term - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4310, 4255 and 4311

	Reduced N (%) E [R]	Normal N (%) E [R]	Total N (%) E [R]
N	7	160	167
PYE	8.5	220.6	229.1
Total events	5 (71.4) 42 [4.9]	116 (72.5) 743 [3.4]	121 (72.5) 785 [3.4]
General disorders and administration site conditions	5 (71.4) 14 [1.6]	56 (35.0) 119 [0.5]	61 (36.5) 133 [0.6]
Injection site haemorrhage	2 (28.6) 6 [0.7]	6 (3.8) 11 [0.0]	8 (4.8) 17 [0.1]
Injection site bruising	2 (28.6) 4 [0.5]	10 (6.3) 16 [0.1]	12 (7.2) 20 [0.1]
Granuloma	1 (14.3) 1 [0.1]	0	1 (0.6) 1 [0.0]
Influenza like illness	1 (14.3) 1 [0.1]	1 (0.6) 1 [0.0]	2 (1.2) 2 [0.0]
Injection site erythema	1 (14.3) 1 [0.1]	10 (6.3) 14 [0.1]	11 (6.6) 15 [0.1]
Injection site pruritus	1 (14.3) 1 [0.1]	4 (2.5) 5 [0.0]	5 (3.0) 6 [0.0]
Asthenia	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Chest pain	0	2 (1.3) 2 [0.0]	2 (1.2) 2 [0.0]
Chills	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Exercise tolerance decreased	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Face oedema	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Facial pain	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Fatigue	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
General physical health deterioration	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Hunger	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Injection site haematoma	0	10 (6.3) 23 [0.1]	10 (6.0) 23 [0.1]
Injection site hypoaesthesia	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Injection site induration	0	2 (1.3) 2 [0.0]	2 (1.2) 2 [0.0]
Injection site pain	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Injection site rash	0	2 (1.3) 2 [0.0]	2 (1.2) 2 [0.0]
Injection site reaction	0	2 (1.3) 2 [0.0]	2 (1.2) 2 [0.0]
Injection site swelling	0	3 (1.9) 3 [0.0]	3 (1.8) 3 [0.0]
Injection site urticaria	0	3 (1.9) 7 [0.0]	3 (1.8) 7 [0.0]
Mucosal disorder	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Oedema peripheral	0	2 (1.3) 2 [0.0]	2 (1.2) 2 [0.0]
Pain	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used. Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Reduced column. Reduced renal function is defined as eGFR >= 90 mL/min/1.73^m2.

Adverse events on concizumab - by renal function - by system organ class and preferred term - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4310, 4255 and 4311

	Reduced N (%) E [R]	Normal N (%) E [R]	Total N (%) E [R]
Peripheral swelling	0	2 (1.3) 2 [0.0]	2 (1.2) 2 [0.0]
Puncture site haemorrhage	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Pyrexia	0	11 (6.9) 12 [0.1]	11 (6.6) 12 [0.1]
Vaccination site pain	0	2 (1.3) 2 [0.0]	2 (1.2) 2 [0.0]
Injury, poisoning and procedural complications	2 (28.6) 12 [1.4]	33 (20.6) 48 [0.2]	35 (21.0) 60 [0.3]
Contusion	1 (14.3) 9 [1.1]	2 (1.3) 3 [0.0]	3 (1.8) 12 [0.1]
Ligament sprain	1 (14.3) 2 [0.2]	3 (1.9) 3 [0.0]	4 (2.4) 5 [0.0]
Overdose	1 (14.3) 1 [0.1]	3 (1.9) 5 [0.0]	4 (2.4) 6 [0.0]
Animal bite	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Fall	0	5 (3.1) 5 [0.0]	5 (3.0) 5 [0.0]
Femur fracture	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Hand fracture	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Humerus fracture	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Joint injury	0	2 (1.3) 2 [0.0]	2 (1.2) 2 [0.0]
Limb injury	0	2 (1.3) 3 [0.0]	2 (1.2) 3 [0.0]
Muscle injury	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Muscle rupture	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Patella fracture	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Post procedural discomfort	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Post-traumatic neck syndrome	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Post-traumatic pain	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Radius fracture	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Rib fracture	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Road traffic accident	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Shunt thrombosis	0	1 (0.6) 2 [0.0]	1 (0.6) 2 [0.0]
Skin injury	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Subdural haemorrhage	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Tooth fracture	0	2 (1.3) 3 [0.0]	2 (1.2) 3 [0.0]
Underdose	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Vaccination complication	0	4 (2.5) 6 [0.0]	4 (2.4) 6 [0.0]
Infections and infestations	2 (28.6) 6 [0.7]	64 (40.0) 134 [0.6]	66 (39.5) 140 [0.6]
Nasopharyngitis	1 (14.3) 2 [0.2]	20 (12.5) 32 [0.1]	21 (12.6) 34 [0.1]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used. Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Reduced column. Reduced renal function is defined as eGFR >= 90 mL/min/1.73^m2.

Adverse events on concizumab - by renal function - by system organ class and preferred term - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4310, 4255 and 4311

	Reduced		Normal		Total	
	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]
Gingivitis	1 (14.3)	1 [0.1]	1 (0.6)	1 [0.0]	2 (1.2)	2 [0.0]
Otitis externa	1 (14.3)	1 [0.1]	0		1 (0.6)	1 [0.0]
Periodontitis	1 (14.3)	1 [0.1]	2 (1.3)	2 [0.0]	3 (1.8)	3 [0.0]
Pyoderma	1 (14.3)	1 [0.1]	0		1 (0.6)	1 [0.0]
Atypical pneumonia	0		1 (0.6)	1 [0.0]	1 (0.6)	1 [0.0]
Bronchitis	0		1 (0.6)	1 [0.0]	1 (0.6)	1 [0.0]
COVID-19	0		6 (3.8)	6 [0.0]	6 (3.6)	6 [0.0]
Catheter site infection	0		1 (0.6)	1 [0.0]	1 (0.6)	1 [0.0]
Cellulitis	0		1 (0.6)	1 [0.0]	1 (0.6)	1 [0.0]
Conjunctivitis	0		1 (0.6)	1 [0.0]	1 (0.6)	1 [0.0]
Ear infection	0		1 (0.6)	1 [0.0]	1 (0.6)	1 [0.0]
Encephalitis	0		1 (0.6)	1 [0.0]	1 (0.6)	1 [0.0]
Fungal infection	0		1 (0.6)	1 [0.0]	1 (0.6)	1 [0.0]
Fungal skin infection	0		1 (0.6)	1 [0.0]	1 (0.6)	1 [0.0]
Gastroenteritis	0		3 (1.9)	4 [0.0]	3 (1.8)	4 [0.0]
Gastroenteritis bacterial	0		1 (0.6)	1 [0.0]	1 (0.6)	1 [0.0]
Gastroenteritis norovirus	0		1 (0.6)	1 [0.0]	1 (0.6)	1 [0.0]
Gastroenteritis viral	0		3 (1.9)	4 [0.0]	3 (1.8)	4 [0.0]
Gastrointestinal infection	0		4 (2.5)	4 [0.0]	4 (2.4)	4 [0.0]
Haematoma infection	0		1 (0.6)	1 [0.0]	1 (0.6)	1 [0.0]
Hordeolum	0		1 (0.6)	1 [0.0]	1 (0.6)	1 [0.0]
Influenza	0		5 (3.1)	5 [0.0]	5 (3.0)	5 [0.0]
Laryngitis	0		1 (0.6)	1 [0.0]	1 (0.6)	1 [0.0]
Localised infection	0		2 (1.3)	2 [0.0]	2 (1.2)	2 [0.0]
Lower respiratory tract infection	0		1 (0.6)	1 [0.0]	1 (0.6)	1 [0.0]
Oral herpes	0		1 (0.6)	1 [0.0]	1 (0.6)	1 [0.0]
Pharyngitis	0		7 (4.4)	8 [0.0]	7 (4.2)	8 [0.0]
Pneumonia	0		1 (0.6)	1 [0.0]	1 (0.6)	1 [0.0]
Postoperative wound infection	0		1 (0.6)	1 [0.0]	1 (0.6)	1 [0.0]
Pulpitis dental	0		2 (1.3)	2 [0.0]	2 (1.2)	2 [0.0]
Respiratory tract infection	0		3 (1.9)	3 [0.0]	3 (1.8)	3 [0.0]
Respiratory tract infection viral	0		1 (0.6)	2 [0.0]	1 (0.6)	2 [0.0]
Rhinitis	0		5 (3.1)	6 [0.0]	5 (3.0)	6 [0.0]
Sinusitis	0		2 (1.3)	2 [0.0]	2 (1.2)	2 [0.0]
Skin infection	0		1 (0.6)	1 [0.0]	1 (0.6)	1 [0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used. Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Reduced column. Reduced renal function is defined as eGFR >= 90 mL/min/1.73^m2.

Adverse events on concizumab - by renal function - by system organ class and preferred term - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4310, 4255 and 4311

	Reduced N (%) E [R]	Normal N (%) E [R]	Total N (%) E [R]
Tonsillitis	0	2 (1.3) 2 [0.0]	2 (1.2) 2 [0.0]
Tooth abscess	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Upper respiratory tract infection	0	14 (8.8) 23 [0.1]	14 (8.4) 23 [0.1]
Urinary tract infection	0	3 (1.9) 3 [0.0]	3 (1.8) 3 [0.0]
Viral upper respiratory tract infection	0	3 (1.9) 3 [0.0]	3 (1.8) 3 [0.0]
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2 (28.6) 3 [0.4]	47 (29.4) 110 [0.5]	49 (29.3) 113 [0.5]
Arthralgia	1 (14.3) 1 [0.1]	18 (11.3) 32 [0.1]	19 (11.4) 33 [0.1]
Haemophilic arthropathy	1 (14.3) 1 [0.1]	2 (1.3) 3 [0.0]	3 (1.8) 4 [0.0]
Musculoskeletal chest pain	1 (14.3) 1 [0.1]	2 (1.3) 3 [0.0]	3 (1.8) 4 [0.0]
Arthritis	0	2 (1.3) 3 [0.0]	2 (1.2) 3 [0.0]
Arthropathy	0	3 (1.9) 3 [0.0]	3 (1.8) 3 [0.0]
Back pain	0	7 (4.4) 9 [0.0]	7 (4.2) 9 [0.0]
Bone pain	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Bursitis	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Groin pain	0	3 (1.9) 4 [0.0]	3 (1.8) 4 [0.0]
Haemarthrosis	0	2 (1.3) 2 [0.0]	2 (1.2) 2 [0.0]
Joint range of motion decreased	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Joint swelling	0	4 (2.5) 4 [0.0]	4 (2.4) 4 [0.0]
Muscle atrophy	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Muscle contracture	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Muscle haemorrhage	0	2 (1.3) 2 [0.0]	2 (1.2) 2 [0.0]
Muscle spasms	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Muscle tightness	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Musculoskeletal stiffness	0	3 (1.9) 3 [0.0]	3 (1.8) 3 [0.0]
Myalgia	0	4 (2.5) 6 [0.0]	4 (2.4) 6 [0.0]
Neck pain	0	3 (1.9) 10 [0.0]	3 (1.8) 10 [0.0]
Osteoarthritis	0	2 (1.3) 2 [0.0]	2 (1.2) 2 [0.0]
Osteoporosis	0	2 (1.3) 3 [0.0]	2 (1.2) 3 [0.0]
Pain in extremity	0	4 (2.5) 4 [0.0]	4 (2.4) 4 [0.0]
Periarthritis	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Scoliosis	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Spinal osteoarthritis	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used. Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Reduced column. Reduced renal function is defined as eGFR >= 90 mL/min/1.73^m2.

Adverse events on concizumab - by renal function - by system organ class and preferred term - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4310, 4255 and 4311

	Reduced N (%) E [R]	Normal N (%) E [R]	Total N (%) E [R]
Synovial cyst	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Synovitis	0	2 (1.3) 2 [0.0]	2 (1.2) 2 [0.0]
Tendon calcification	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Tendonitis	0	2 (1.3) 3 [0.0]	2 (1.2) 3 [0.0]
Metabolism and nutrition disorders	2 (28.6) 2 [0.2]	6 (3.8) 6 [0.0]	8 (4.8) 8 [0.0]
Diabetes mellitus	1 (14.3) 1 [0.1]	0	1 (0.6) 1 [0.0]
Type 2 diabetes mellitus	1 (14.3) 1 [0.1]	1 (0.6) 1 [0.0]	2 (1.2) 2 [0.0]
Hypercholesterolaemia	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Hyperuricaemia	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Iron deficiency	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Vitamin D deficiency	0	2 (1.3) 2 [0.0]	2 (1.2) 2 [0.0]
Investigations	1 (14.3) 3 [0.4]	31 (19.4) 84 [0.4]	32 (19.2) 87 [0.4]
Fibrin D dimer increased	1 (14.3) 1 [0.1]	16 (10.0) 24 [0.1]	17 (10.2) 25 [0.1]
Platelet count decreased	1 (14.3) 1 [0.1]	0	1 (0.6) 1 [0.0]
Prothrombin level increased	1 (14.3) 1 [0.1]	8 (5.0) 13 [0.1]	9 (5.4) 14 [0.1]
Activated partial thromboplastin time prolonged	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Alanine aminotransferase increased	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Antithrombin III decreased	0	1 (0.6) 2 [0.0]	1 (0.6) 2 [0.0]
Aspartate aminotransferase increased	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Basophil count increased	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Blood bilirubin increased	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Blood creatinine increased	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Blood fibrinogen decreased	0	2 (1.3) 2 [0.0]	2 (1.2) 2 [0.0]
C-reactive protein increased	0	3 (1.9) 3 [0.0]	3 (1.8) 3 [0.0]
Eosinophil count increased	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Fibrinolysis	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Glomerular filtration rate decreased	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Haemoglobin decreased	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Hepatic enzyme increased	0	2 (1.3) 2 [0.0]	2 (1.2) 2 [0.0]
Intraocular pressure increased	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Lipoprotein increased	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Liver function test decreased	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used. Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Reduced column. Reduced renal function is defined as eGFR >= 90 mL/min/1.73^m2.

Adverse events on concizumab - by renal function - by system organ class and preferred term - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4310, 4255 and 4311

	Reduced N (%) E [R]	Normal N (%) E [R]	Total N (%) E [R]
Platelet count increased	0	1 (0.6) 2 [0.0]	1 (0.6) 2 [0.0]
Prothrombin fragment 1.2 increased	0	8 (5.0) 14 [0.1]	8 (4.8) 14 [0.1]
SARS-CoV-2 test positive	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Soluble fibrin monomer complex increased	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Thrombin-antithrombin III complex increased	0	2 (1.3) 5 [0.0]	2 (1.2) 5 [0.0]
Vitamin D decreased	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Weight decreased	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Gastrointestinal disorders	1 (14.3) 1 [0.1]	32 (20.0) 66 [0.3]	33 (19.8) 67 [0.3]
Nausea	1 (14.3) 1 [0.1]	2 (1.3) 2 [0.0]	3 (1.8) 3 [0.0]
Abdominal pain	0	3 (1.9) 3 [0.0]	3 (1.8) 3 [0.0]
Abdominal pain lower	0	2 (1.3) 2 [0.0]	2 (1.2) 2 [0.0]
Anal fistula	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Breath odour	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Chronic gastritis	0	2 (1.3) 2 [0.0]	2 (1.2) 2 [0.0]
Constipation	0	3 (1.9) 3 [0.0]	3 (1.8) 3 [0.0]
Dental caries	0	4 (2.5) 8 [0.0]	4 (2.4) 8 [0.0]
Diarrhoea	0	8 (5.0) 9 [0.0]	8 (4.8) 9 [0.0]
Dyspepsia	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Dysphagia	0	2 (1.3) 3 [0.0]	2 (1.2) 3 [0.0]
Flatulence	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Food poisoning	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Gastric polyps	0	2 (1.3) 2 [0.0]	2 (1.2) 2 [0.0]
Gastritis	0	2 (1.3) 3 [0.0]	2 (1.2) 3 [0.0]
Gastrointestinal haemorrhage	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Gastrooesophageal reflux disease	0	2 (1.3) 2 [0.0]	2 (1.2) 2 [0.0]
Haematemesis	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Haemorrhoids	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Haemorrhoids thrombosed	0	1 (0.6) 3 [0.0]	1 (0.6) 3 [0.0]
Lip discolouration	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Lip swelling	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Mallory-Weiss syndrome	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Melaena	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used. Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Reduced column. Reduced renal function is defined as eGFR >= 90 mL/min/1.73^m2.

Adverse events on concizumab - by renal function - by system organ class and preferred term - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4310, 4255 and 4311

	Reduced N (%) E [R]	Normal N (%) E [R]	Total N (%) E [R]
Oral mucosal blistering	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Toothache	0	4 (2.5) 5 [0.0]	4 (2.4) 5 [0.0]
Vomiting	0	6 (3.8) 6 [0.0]	6 (3.6) 6 [0.0]
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (14.3) 1 [0.1]	20 (12.5) 29 [0.1]	21 (12.6) 30 [0.1]
Pruritus	1 (14.3) 1 [0.1]	2 (1.3) 3 [0.0]	3 (1.8) 4 [0.0]
Alopecia	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Angioedema	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Blister	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Dermatitis contact	0	1 (0.6) 2 [0.0]	1 (0.6) 2 [0.0]
Dry skin	0	3 (1.9) 3 [0.0]	3 (1.8) 3 [0.0]
Ecchymosis	0	2 (1.3) 2 [0.0]	2 (1.2) 2 [0.0]
Eczema	0	2 (1.3) 2 [0.0]	2 (1.2) 2 [0.0]
Eczema nummular	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Erythema	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Hyperkeratosis	0	1 (0.6) 2 [0.0]	1 (0.6) 2 [0.0]
Intertrigo	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Penile ulceration	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Rash	0	2 (1.3) 2 [0.0]	2 (1.2) 2 [0.0]
Skin exfoliation	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Skin haemorrhage	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Skin ulcer	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Urticaria	0	3 (1.9) 3 [0.0]	3 (1.8) 3 [0.0]
Blood and lymphatic system disorders	0	4 (2.5) 4 [0.0]	4 (2.4) 4 [0.0]
Anaemia	0	2 (1.3) 2 [0.0]	2 (1.2) 2 [0.0]
Blood loss anaemia	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Thrombocytopenia	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Cardiac disorders	0	4 (2.5) 6 [0.0]	4 (2.4) 6 [0.0]
Angina pectoris	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Congestive cardiomyopathy	0	1 (0.6) 2 [0.0]	1 (0.6) 2 [0.0]
Palpitations	0	2 (1.3) 2 [0.0]	2 (1.2) 2 [0.0]
Tachycardia	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used. Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Reduced column. Reduced renal function is defined as eGFR >= 90 mL/min/1.73^m2.

Adverse events on concizumab - by renal function - by system organ class and preferred term - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4310, 4255 and 4311

	Reduced		Normal		Total	
	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]
Congenital, familial and genetic disorders	0		3 (1.9)	3 [0.0]	3 (1.8)	3 [0.0]
Gilbert's syndrome	0		2 (1.3)	2 [0.0]	2 (1.2)	2 [0.0]
Phimosis	0		1 (0.6)	1 [0.0]	1 (0.6)	1 [0.0]
Ear and labyrinth disorders	0		2 (1.3)	2 [0.0]	2 (1.2)	2 [0.0]
Deafness	0		1 (0.6)	1 [0.0]	1 (0.6)	1 [0.0]
Ear pain	0		1 (0.6)	1 [0.0]	1 (0.6)	1 [0.0]
Eye disorders	0		5 (3.1)	11 [0.0]	5 (3.0)	11 [0.0]
Conjunctival hyperaemia	0		1 (0.6)	1 [0.0]	1 (0.6)	1 [0.0]
Dry eye	0		1 (0.6)	1 [0.0]	1 (0.6)	1 [0.0]
Episcleritis	0		1 (0.6)	1 [0.0]	1 (0.6)	1 [0.0]
Pinguecula	0		1 (0.6)	1 [0.0]	1 (0.6)	1 [0.0]
Retinal detachment	0		1 (0.6)	1 [0.0]	1 (0.6)	1 [0.0]
Visual field defect	0		1 (0.6)	5 [0.0]	1 (0.6)	5 [0.0]
Vitreous floaters	0		1 (0.6)	1 [0.0]	1 (0.6)	1 [0.0]
Hepatobiliary disorders	0		2 (1.3)	2 [0.0]	2 (1.2)	2 [0.0]
Fatty liver alcoholic	0		1 (0.6)	1 [0.0]	1 (0.6)	1 [0.0]
Hepatic steatosis	0		1 (0.6)	1 [0.0]	1 (0.6)	1 [0.0]
Immune system disorders	0		4 (2.5)	8 [0.0]	4 (2.4)	8 [0.0]
Hypersensitivity	0		4 (2.5)	8 [0.0]	4 (2.4)	8 [0.0]
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0		1 (0.6)	1 [0.0]	1 (0.6)	1 [0.0]
Skin papilloma	0		1 (0.6)	1 [0.0]	1 (0.6)	1 [0.0]
Nervous system disorders	0		23 (14.4)	55 [0.2]	23 (13.8)	55 [0.2]
Aura	0		1 (0.6)	1 [0.0]	1 (0.6)	1 [0.0]
Carpal tunnel syndrome	0		1 (0.6)	1 [0.0]	1 (0.6)	1 [0.0]
Cervicobrachial syndrome	0		1 (0.6)	1 [0.0]	1 (0.6)	1 [0.0]
Disturbance in attention	0		1 (0.6)	1 [0.0]	1 (0.6)	1 [0.0]
Dizziness	0		1 (0.6)	1 [0.0]	1 (0.6)	1 [0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used. Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Reduced column. Reduced renal function is defined as eGFR >= 90 mL/min/1.73^m2.

Adverse events on concizumab - by renal function - by system organ class and preferred term - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4310, 4255 and 4311

	Reduced		Normal		Total	
	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]
Epilepsy	0		1 (0.6)	1 [0.0]	1 (0.6)	1 [0.0]
Headache	0		16 (10.0)	24 [0.1]	16 (9.6)	24 [0.1]
Hypoaesthesia	0		2 (1.3)	3 [0.0]	2 (1.2)	3 [0.0]
Loss of consciousness	0		1 (0.6)	1 [0.0]	1 (0.6)	1 [0.0]
Migraine	0		1 (0.6)	12 [0.1]	1 (0.6)	12 [0.1]
Migraine with aura	0		1 (0.6)	4 [0.0]	1 (0.6)	4 [0.0]
Paraesthesia	0		1 (0.6)	1 [0.0]	1 (0.6)	1 [0.0]
Presyncope	0		1 (0.6)	2 [0.0]	1 (0.6)	2 [0.0]
Radiculopathy	0		1 (0.6)	1 [0.0]	1 (0.6)	1 [0.0]
Seizure	0		1 (0.6)	1 [0.0]	1 (0.6)	1 [0.0]
Product issues	0		1 (0.6)	1 [0.0]	1 (0.6)	1 [0.0]
Device physical property issue	0		1 (0.6)	1 [0.0]	1 (0.6)	1 [0.0]
Psychiatric disorders	0		5 (3.1)	5 [0.0]	5 (3.0)	5 [0.0]
Anxiety	0		2 (1.3)	2 [0.0]	2 (1.2)	2 [0.0]
Insomnia	0		2 (1.3)	2 [0.0]	2 (1.2)	2 [0.0]
Sleep disorder	0		1 (0.6)	1 [0.0]	1 (0.6)	1 [0.0]
Renal and urinary disorders	0		5 (3.1)	6 [0.0]	5 (3.0)	6 [0.0]
Crystalluria	0		1 (0.6)	1 [0.0]	1 (0.6)	1 [0.0]
Dysuria	0		1 (0.6)	1 [0.0]	1 (0.6)	1 [0.0]
Haematuria	0		1 (0.6)	1 [0.0]	1 (0.6)	1 [0.0]
Renal colic	0		1 (0.6)	1 [0.0]	1 (0.6)	1 [0.0]
Renal infarct	0		1 (0.6)	1 [0.0]	1 (0.6)	1 [0.0]
Ureterocele	0		1 (0.6)	1 [0.0]	1 (0.6)	1 [0.0]
Reproductive system and breast disorders	0		1 (0.6)	1 [0.0]	1 (0.6)	1 [0.0]
Scrotal ulcer	0		1 (0.6)	1 [0.0]	1 (0.6)	1 [0.0]
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0		18 (11.3)	30 [0.1]	18 (10.8)	30 [0.1]
Catarrh	0		2 (1.3)	2 [0.0]	2 (1.2)	2 [0.0]
Cough	0		7 (4.4)	7 [0.0]	7 (4.2)	7 [0.0]
Haemoptysis	0		1 (0.6)	1 [0.0]	1 (0.6)	1 [0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used. Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Reduced column. Reduced renal function is defined as eGFR >= 90 mL/min/1.73^m2.

Adverse events on concizumab - by renal function - by system organ class and preferred term - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4310, 4255 and 4311

	Reduced N (%) E [R]	Normal N (%) E [R]	Total N (%) E [R]
Nasal congestion	0	3 (1.9) 3 [0.0]	3 (1.8) 3 [0.0]
Nasal obstruction	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Nasal septum deviation	0	2 (1.3) 2 [0.0]	2 (1.2) 2 [0.0]
Oropharyngeal pain	0	4 (2.5) 8 [0.0]	4 (2.4) 8 [0.0]
Pharyngeal haemorrhage	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Respiratory disorder	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Rhinitis allergic	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Rhinorrhoea	0	2 (1.3) 2 [0.0]	2 (1.2) 2 [0.0]
Sleep apnoea syndrome	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Surgical and medical procedures	0	2 (1.3) 2 [0.0]	2 (1.2) 2 [0.0]
Central venous catheter removal	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Tooth restoration	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Vascular disorders	0	10 (6.3) 10 [0.0]	10 (6.0) 10 [0.0]
Erythromelalgia	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Haematoma	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Hypertension	0	6 (3.8) 6 [0.0]	6 (3.6) 6 [0.0]
Orthostatic hypotension	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]
Shock haemorrhagic	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used. Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Reduced column. Reduced renal function is defined as eGFR >= 90 mL/min/1.73^m2.

7.5.11 Adverse events on concizumab - by hepatic function - by system organ class and preferred term - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	Elevated ALT or AST N (%) E [R]	Normal N (%) E [R]	Missing N (%) E [R]	Total N (%) E [R]
N	5	179	1	185
PYE	4.1	228.1	0.6	232.8
Total events	2 (40.0) 22 [5.3]	134 (74.9) 791 [3.5]	1 (100.0) 19 [30.8]	137 (74.1) 832 [3.6]
Infections and infestations	2 (40.0) 2 [0.5]	70 (39.1) 146 [0.6]	0	72 (38.9) 148 [0.6]
COVID-19	1 (20.0) 1 [0.2]	5 (2.8) 5 [0.0]	0	6 (3.2) 6 [0.0]
Postoperative wound infection	1 (20.0) 1 [0.2]	0	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Atypical pneumonia	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Bronchitis	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Catheter site infection	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Cellulitis	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Chronic tonsillitis	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Conjunctivitis	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Ear infection	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Encephalitis	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Fungal infection	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Fungal skin infection	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Gastroenteritis	0	3 (1.7) 4 [0.0]	0	3 (1.6) 4 [0.0]
Gastroenteritis bacterial	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Gastroenteritis norovirus	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Gastroenteritis viral	0	3 (1.7) 4 [0.0]	0	3 (1.6) 4 [0.0]
Gastrointestinal infection	0	4 (2.2) 4 [0.0]	0	4 (2.2) 4 [0.0]
Gingivitis	0	2 (1.1) 2 [0.0]	0	2 (1.1) 2 [0.0]
Haematoma infection	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Hordeolum	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Influenza	0	5 (2.8) 5 [0.0]	0	5 (2.7) 5 [0.0]
Laryngitis	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Localised infection	0	2 (1.1) 2 [0.0]	0	2 (1.1) 2 [0.0]
Lower respiratory tract infection	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Nasopharyngitis	0	24 (13.4) 38 [0.2]	0	24 (13.0) 38 [0.2]
Oral herpes	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Otitis externa	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used. Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Elevated ALT or AST column. Elevated ALT or AST is defined as ALT and/or AST >= 1.5 U/L x ULN.

Adverse events on concizumab - by hepatic function - by system organ class and preferred term - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	Elevated ALT or AST N (%) E [R]	Normal N (%) E [R]	Missing N (%) E [R]	Total N (%) E [R]
Periodontitis	0	3 (1.7) 3 [0.0]	0	3 (1.6) 3 [0.0]
Pharyngitis	0	7 (3.9) 8 [0.0]	0	7 (3.8) 8 [0.0]
Pneumonia	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Pulpitis dental	0	2 (1.1) 2 [0.0]	0	2 (1.1) 2 [0.0]
Pyoderma	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Respiratory tract infection	0	3 (1.7) 3 [0.0]	0	3 (1.6) 3 [0.0]
Respiratory tract infection viral	0	1 (0.6) 2 [0.0]	0	1 (0.5) 2 [0.0]
Rhinitis	0	5 (2.8) 6 [0.0]	0	5 (2.7) 6 [0.0]
Sinusitis	0	2 (1.1) 2 [0.0]	0	2 (1.1) 2 [0.0]
Skin infection	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Tonsillitis	0	2 (1.1) 2 [0.0]	0	2 (1.1) 2 [0.0]
Tooth abscess	0	2 (1.1) 2 [0.0]	0	2 (1.1) 2 [0.0]
Upper respiratory tract infection	0	16 (8.9) 25 [0.1]	0	16 (8.6) 25 [0.1]
Urinary tract infection	0	3 (1.7) 3 [0.0]	0	3 (1.6) 3 [0.0]
Viral upper respiratory tract infection	0	3 (1.7) 3 [0.0]	0	3 (1.6) 3 [0.0]
Nervous system disorders	2 (40.0) 2 [0.5]	25 (14.0) 59 [0.3]	0	27 (14.6) 61 [0.3]
Epilepsy	1 (20.0) 1 [0.2]	0	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Headache	1 (20.0) 1 [0.2]	19 (10.6) 29 [0.1]	0	20 (10.8) 30 [0.1]
Aura	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Carpal tunnel syndrome	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Cervicobrachial syndrome	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Disturbance in attention	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Dizziness	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Hypoaesthesia	0	2 (1.1) 3 [0.0]	0	2 (1.1) 3 [0.0]
Loss of consciousness	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Migraine	0	1 (0.6) 12 [0.1]	0	1 (0.5) 12 [0.1]
Migraine with aura	0	1 (0.6) 4 [0.0]	0	1 (0.5) 4 [0.0]
Paraesthesia	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Presyncope	0	1 (0.6) 2 [0.0]	0	1 (0.5) 2 [0.0]
Radiculopathy	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Seizure	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Vascular disorders	2 (40.0) 2 [0.5]	9 (5.0) 9 [0.0]	0	11 (5.9) 11 [0.0]
Hypertension	1 (20.0) 1 [0.2]	5 (2.8) 5 [0.0]	0	6 (3.2) 6 [0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used. Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Elevated ALT or AST column. Elevated ALT or AST is defined as ALT and/or AST >= 1.5 U/L x ULN.

Adverse events on concizumab - by hepatic function - by system organ class and preferred term - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	Elevated ALT or AST N (%) E [R]	Normal N (%) E [R]	Missing N (%) E [R]	Total N (%) E [R]
Shock haemorrhagic	1 (20.0) 1 [0.2]	0	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Erythromelalgia	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Haematoma	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Haemorrhage	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Orthostatic hypotension	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
General disorders and administration site conditions	1 (20.0) 6 [1.5]	62 (34.6) 128 [0.6]	1 (100.0) 5 [8.1]	64 (34.6) 139 [0.6]
Injection site haemorrhage	1 (20.0) 5 [1.2]	7 (3.9) 12 [0.1]	0	8 (4.3) 17 [0.1]
Puncture site haemorrhage	1 (20.0) 1 [0.2]	0	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Asthenia	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Chest pain	0	2 (1.1) 2 [0.0]	0	2 (1.1) 2 [0.0]
Chills	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Exercise tolerance decreased	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Face oedema	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Facial pain	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Fatigue	0	3 (1.7) 3 [0.0]	0	3 (1.6) 3 [0.0]
General physical health deterioration	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Granuloma	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Hunger	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Inflammation	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Influenza like illness	0	2 (1.1) 2 [0.0]	0	2 (1.1) 2 [0.0]
Injection site bruising	0	12 (6.7) 20 [0.1]	0	12 (6.5) 20 [0.1]
Injection site erythema	0	12 (6.7) 15 [0.1]	1 (100.0) 2 [3.2]	13 (7.0) 17 [0.1]
Injection site haematoma	0	10 (5.6) 23 [0.1]	0	10 (5.4) 23 [0.1]
Injection site hypoaesthesia	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Injection site induration	0	2 (1.1) 2 [0.0]	0	2 (1.1) 2 [0.0]
Injection site pain	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Injection site pruritus	0	4 (2.2) 4 [0.0]	1 (100.0) 2 [3.2]	5 (2.7) 6 [0.0]
Injection site rash	0	2 (1.1) 2 [0.0]	0	2 (1.1) 2 [0.0]
Injection site reaction	0	1 (0.6) 1 [0.0]	1 (100.0) 1 [1.6]	2 (1.1) 2 [0.0]
Injection site swelling	0	3 (1.7) 3 [0.0]	0	3 (1.6) 3 [0.0]
Injection site urticaria	0	3 (1.7) 7 [0.0]	0	3 (1.6) 7 [0.0]
Mucosal disorder	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Oedema peripheral	0	2 (1.1) 2 [0.0]	0	2 (1.1) 2 [0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used. Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Elevated ALT or AST column. Elevated ALT or AST is defined as ALT and/or AST >= 1.5 U/L x ULN.

Adverse events on concizumab - by hepatic function - by system organ class and preferred term - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	Elevated ALT or AST N (%) E [R]	Normal N (%) E [R]	Missing N (%) E [R]	Total N (%) E [R]
Pain	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Peripheral swelling	0	2 (1.1) 2 [0.0]	0	2 (1.1) 2 [0.0]
Pyrexia	0	12 (6.7) 13 [0.1]	0	12 (6.5) 13 [0.1]
Vaccination site pain	0	2 (1.1) 2 [0.0]	0	2 (1.1) 2 [0.0]
Injury, poisoning and procedural complications	1 (20.0) 2 [0.5]	40 (22.3) 67 [0.3]	0	41 (22.2) 69 [0.3]
Hand fracture	1 (20.0) 1 [0.2]	0	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Subdural haemorrhage	1 (20.0) 1 [0.2]	0	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Animal bite	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Contusion	0	3 (1.7) 12 [0.1]	0	3 (1.6) 12 [0.1]
Fall	0	5 (2.8) 5 [0.0]	0	5 (2.7) 5 [0.0]
Femur fracture	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Humerus fracture	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Incorrect dose administered	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Joint injury	0	3 (1.7) 3 [0.0]	0	3 (1.6) 3 [0.0]
Ligament sprain	0	5 (2.8) 6 [0.0]	0	5 (2.7) 6 [0.0]
Limb injury	0	3 (1.7) 4 [0.0]	0	3 (1.6) 4 [0.0]
Muscle injury	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Muscle rupture	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Overdose	0	4 (2.2) 6 [0.0]	0	4 (2.2) 6 [0.0]
Patella fracture	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Post procedural discomfort	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Post procedural haematoma	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Post-traumatic neck syndrome	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Post-traumatic pain	0	2 (1.1) 2 [0.0]	0	2 (1.1) 2 [0.0]
Radius fracture	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Rib fracture	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Road traffic accident	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Shunt thrombosis	0	1 (0.6) 2 [0.0]	0	1 (0.5) 2 [0.0]
Skin injury	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Skin laceration	0	1 (0.6) 3 [0.0]	0	1 (0.5) 3 [0.0]
Tooth fracture	0	2 (1.1) 3 [0.0]	0	2 (1.1) 3 [0.0]
Underdose	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Vaccination complication	0	4 (2.2) 6 [0.0]	0	4 (2.2) 6 [0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used. Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Elevated ALT or AST column. Elevated ALT or AST is defined as ALT and/or AST >= 1.5 U/L x ULN.

Adverse events on concizumab - by hepatic function - by system organ class and preferred term - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	Elevated ALT or AST N (%) E [R]	Normal N (%) E [R]	Missing N (%) E [R]	Total N (%) E [R]
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (20.0) 2 [0.5]	51 (28.5) 115 [0.5]	1 (100.0) 1 [1.6]	53 (28.6) 118 [0.5]
Muscle haemorrhage	1 (20.0) 1 [0.2]	1 (0.6) 1 [0.0]	0	2 (1.1) 2 [0.0]
Osteoporosis	1 (20.0) 1 [0.2]	1 (0.6) 2 [0.0]	0	2 (1.1) 3 [0.0]
Arthralgia	0	20 (11.2) 34 [0.1]	0	20 (10.8) 34 [0.1]
Arthritis	0	2 (1.1) 3 [0.0]	0	2 (1.1) 3 [0.0]
Arthropathy	0	3 (1.7) 3 [0.0]	0	3 (1.6) 3 [0.0]
Back pain	0	7 (3.9) 9 [0.0]	0	7 (3.8) 9 [0.0]
Bone pain	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Bursitis	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Groin pain	0	3 (1.7) 4 [0.0]	0	3 (1.6) 4 [0.0]
Haemarthrosis	0	2 (1.1) 2 [0.0]	0	2 (1.1) 2 [0.0]
Haemophilic arthropathy	0	3 (1.7) 4 [0.0]	0	3 (1.6) 4 [0.0]
Joint range of motion decreased	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Joint swelling	0	5 (2.8) 5 [0.0]	0	5 (2.7) 5 [0.0]
Muscle atrophy	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Muscle contracture	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Muscle spasms	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Muscle tightness	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Musculoskeletal chest pain	0	3 (1.7) 4 [0.0]	0	3 (1.6) 4 [0.0]
Musculoskeletal stiffness	0	3 (1.7) 3 [0.0]	0	3 (1.6) 3 [0.0]
Myalgia	0	6 (3.4) 8 [0.0]	0	6 (3.2) 8 [0.0]
Neck pain	0	2 (1.1) 9 [0.0]	1 (100.0) 1 [1.6]	3 (1.6) 10 [0.0]
Osteoarthritis	0	2 (1.1) 2 [0.0]	0	2 (1.1) 2 [0.0]
Pain in extremity	0	4 (2.2) 4 [0.0]	0	4 (2.2) 4 [0.0]
Periarthritis	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Scoliosis	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Spinal osteoarthritis	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Synovial cyst	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Synovitis	0	3 (1.7) 3 [0.0]	0	3 (1.6) 3 [0.0]
Tendon calcification	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Tendonitis	0	2 (1.1) 3 [0.0]	0	2 (1.1) 3 [0.0]
Blood and lymphatic system disorders	1 (20.0) 1 [0.2]	4 (2.2) 4 [0.0]	0	5 (2.7) 5 [0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used. Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Elevated ALT or AST column. Elevated ALT or AST is defined as ALT and/or AST >= 1.5 U/L x ULN.

Adverse events on concizumab - by hepatic function - by system organ class and preferred term - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	Elevated ALT or AST N (%) E [R]	Normal N (%) E [R]	Missing N (%) E [R]	Total N (%) E [R]
Anaemia	1 (20.0) 1 [0.2]	2 (1.1) 2 [0.0]	0	3 (1.6) 3 [0.0]
Blood loss anaemia	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Thrombocytopenia	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Gastrointestinal disorders	1 (20.0) 1 [0.2]	34 (19.0) 69 [0.3]	1 (100.0) 2 [3.2]	36 (19.5) 72 [0.3]
Abdominal pain lower	1 (20.0) 1 [0.2]	1 (0.6) 1 [0.0]	0	2 (1.1) 2 [0.0]
Abdominal pain	0	4 (2.2) 5 [0.0]	0	4 (2.2) 5 [0.0]
Anal fistula	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Breath odour	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Chronic gastritis	0	2 (1.1) 2 [0.0]	0	2 (1.1) 2 [0.0]
Constipation	0	4 (2.2) 4 [0.0]	0	4 (2.2) 4 [0.0]
Dental caries	0	4 (2.2) 8 [0.0]	0	4 (2.2) 8 [0.0]
Diarrhoea	0	9 (5.0) 10 [0.0]	0	9 (4.9) 10 [0.0]
Dyspepsia	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Dysphagia	0	2 (1.1) 3 [0.0]	0	2 (1.1) 3 [0.0]
Flatulence	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Food poisoning	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Gastric polyps	0	2 (1.1) 2 [0.0]	0	2 (1.1) 2 [0.0]
Gastritis	0	2 (1.1) 3 [0.0]	0	2 (1.1) 3 [0.0]
Gastrointestinal haemorrhage	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Gastrooesophageal reflux disease	0	2 (1.1) 2 [0.0]	0	2 (1.1) 2 [0.0]
Haematemesis	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Haemorrhoids	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Haemorrhoids thrombosed	0	1 (0.6) 3 [0.0]	0	1 (0.5) 3 [0.0]
Lip discolouration	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Lip swelling	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Mallory-Weiss syndrome	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Melaena	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Nausea	0	3 (1.7) 3 [0.0]	0	3 (1.6) 3 [0.0]
Oral mucosal blistering	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Toothache	0	4 (2.2) 4 [0.0]	1 (100.0) 2 [3.2]	5 (2.7) 6 [0.0]
Vomiting	0	6 (3.4) 6 [0.0]	0	6 (3.2) 6 [0.0]
Hepatobiliary disorders	1 (20.0) 1 [0.2]	1 (0.6) 1 [0.0]	0	2 (1.1) 2 [0.0]
Fatty liver alcoholic	1 (20.0) 1 [0.2]	0	0	1 (0.5) 1 [0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used. Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Elevated ALT or AST column. Elevated ALT or AST is defined as ALT and/or AST >= 1.5 U/L x ULN.

Adverse events on concizumab - by hepatic function - by system organ class and preferred term - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	Elevated ALT or AST N (%) E [R]	Normal N (%) E [R]	Missing N (%) E [R]	Total N (%) E [R]
Hepatic steatosis	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Investigations	1 (20.0) 1 [0.2]	31 (17.3) 78 [0.3]	1 (100.0) 9 [14.6]	33 (17.8) 88 [0.4]
Liver function test decreased	1 (20.0) 1 [0.2]	0	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Activated partial thromboplastin time prolonged	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Alanine aminotransferase increased	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Antithrombin III decreased	0	1 (0.6) 2 [0.0]	0	1 (0.5) 2 [0.0]
Aspartate aminotransferase increased	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Basophil count increased	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Blood bilirubin increased	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Blood creatinine increased	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Blood fibrinogen decreased	0	2 (1.1) 2 [0.0]	0	2 (1.1) 2 [0.0]
Blood pressure diastolic increased	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
C-reactive protein increased	0	3 (1.7) 3 [0.0]	0	3 (1.6) 3 [0.0]
Eosinophil count increased	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Fibrin D dimer increased	0	16 (8.9) 20 [0.1]	1 (100.0) 5 [8.1]	17 (9.2) 25 [0.1]
Fibrinolysis	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Glomerular filtration rate decreased	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Haemoglobin decreased	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Hepatic enzyme increased	0	2 (1.1) 2 [0.0]	0	2 (1.1) 2 [0.0]
Intraocular pressure increased	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Lipoprotein increased	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Platelet count decreased	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Platelet count increased	0	1 (0.6) 2 [0.0]	0	1 (0.5) 2 [0.0]
Prothrombin fragment 1.2 increased	0	7 (3.9) 10 [0.0]	1 (100.0) 4 [6.5]	8 (4.3) 14 [0.1]
Prothrombin level increased	0	9 (5.0) 14 [0.1]	0	9 (4.9) 14 [0.1]
SARS-CoV-2 test positive	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Soluble fibrin monomer complex increased	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Thrombin-antithrombin III complex increased	0	2 (1.1) 5 [0.0]	0	2 (1.1) 5 [0.0]
Vitamin D decreased	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Weight decreased	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used. Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Elevated ALT or AST column. Elevated ALT or AST is defined as ALT and/or AST >= 1.5 U/L x ULN.

Adverse events on concizumab - by hepatic function - by system organ class and preferred term - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	Elevated ALT or AST N (%)	E [R]	Normal N (%)	E [R]	Missing N (%)	E [R]	Total N (%)	E [R]
Psychiatric disorders	1 (20.0)	1 [0.2]	4 (2.2)	4 [0.0]	0		5 (2.7)	5 [0.0]
Insomnia	1 (20.0)	1 [0.2]	1 (0.6)	1 [0.0]	0		2 (1.1)	2 [0.0]
Anxiety	0		2 (1.1)	2 [0.0]	0		2 (1.1)	2 [0.0]
Sleep disorder	0		1 (0.6)	1 [0.0]	0		1 (0.5)	1 [0.0]
Renal and urinary disorders	1 (20.0)	1 [0.2]	5 (2.8)	6 [0.0]	0		6 (3.2)	7 [0.0]
Ureterocele	1 (20.0)	1 [0.2]	0		0		1 (0.5)	1 [0.0]
Calculus urinary	0		1 (0.6)	1 [0.0]	0		1 (0.5)	1 [0.0]
Crystalluria	0		1 (0.6)	1 [0.0]	0		1 (0.5)	1 [0.0]
Dysuria	0		1 (0.6)	1 [0.0]	0		1 (0.5)	1 [0.0]
Haematuria	0		1 (0.6)	1 [0.0]	0		1 (0.5)	1 [0.0]
Renal colic	0		1 (0.6)	1 [0.0]	0		1 (0.5)	1 [0.0]
Renal infarct	0		1 (0.6)	1 [0.0]	0		1 (0.5)	1 [0.0]
Cardiac disorders	0		4 (2.2)	6 [0.0]	0		4 (2.2)	6 [0.0]
Angina pectoris	0		1 (0.6)	1 [0.0]	0		1 (0.5)	1 [0.0]
Congestive cardiomyopathy	0		1 (0.6)	2 [0.0]	0		1 (0.5)	2 [0.0]
Palpitations	0		2 (1.1)	2 [0.0]	0		2 (1.1)	2 [0.0]
Tachycardia	0		1 (0.6)	1 [0.0]	0		1 (0.5)	1 [0.0]
Congenital, familial and genetic disorders	0		3 (1.7)	3 [0.0]	0		3 (1.6)	3 [0.0]
Gilbert's syndrome	0		2 (1.1)	2 [0.0]	0		2 (1.1)	2 [0.0]
Phimosis	0		1 (0.6)	1 [0.0]	0		1 (0.5)	1 [0.0]
Ear and labyrinth disorders	0		2 (1.1)	2 [0.0]	0		2 (1.1)	2 [0.0]
Deafness	0		1 (0.6)	1 [0.0]	0		1 (0.5)	1 [0.0]
Ear pain	0		1 (0.6)	1 [0.0]	0		1 (0.5)	1 [0.0]
Eye disorders	0		5 (2.8)	11 [0.0]	0		5 (2.7)	11 [0.0]
Conjunctival hyperaemia	0		1 (0.6)	1 [0.0]	0		1 (0.5)	1 [0.0]
Dry eye	0		1 (0.6)	1 [0.0]	0		1 (0.5)	1 [0.0]
Episcleritis	0		1 (0.6)	1 [0.0]	0		1 (0.5)	1 [0.0]
Pinguecula	0		1 (0.6)	1 [0.0]	0		1 (0.5)	1 [0.0]
Retinal detachment	0		1 (0.6)	1 [0.0]	0		1 (0.5)	1 [0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used. Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Elevated ALT or AST column. Elevated ALT or AST is defined as ALT and/or AST >= 1.5 U/L x ULN.

Adverse events on concizumab - by hepatic function - by system organ class and preferred term - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	Elevated ALT or AST N (%) E [R]	Normal N (%) E [R]	Missing N (%) E [R]	Total N (%) E [R]
Visual field defect	0	1 (0.6) 5 [0.0]	0	1 (0.5) 5 [0.0]
Vitreous floaters	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Immune system disorders	0	4 (2.2) 8 [0.0]	0	4 (2.2) 8 [0.0]
Hypersensitivity	0	4 (2.2) 8 [0.0]	0	4 (2.2) 8 [0.0]
Metabolism and nutrition disorders	0	8 (4.5) 8 [0.0]	0	8 (4.3) 8 [0.0]
Diabetes mellitus	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Hypercholesterolaemia	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Hyperuricaemia	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Iron deficiency	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Type 2 diabetes mellitus	0	2 (1.1) 2 [0.0]	0	2 (1.1) 2 [0.0]
Vitamin D deficiency	0	2 (1.1) 2 [0.0]	0	2 (1.1) 2 [0.0]
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Skin papilloma	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Product issues	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Device physical property issue	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Reproductive system and breast disorders	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Scrotal ulcer	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	19 (10.6) 31 [0.1]	0	19 (10.3) 31 [0.1]
Catarrh	0	2 (1.1) 2 [0.0]	0	2 (1.1) 2 [0.0]
Cough	0	8 (4.5) 8 [0.0]	0	8 (4.3) 8 [0.0]
Haemoptysis	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Nasal congestion	0	3 (1.7) 3 [0.0]	0	3 (1.6) 3 [0.0]
Nasal obstruction	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Nasal septum deviation	0	2 (1.1) 2 [0.0]	0	2 (1.1) 2 [0.0]
Oropharyngeal pain	0	4 (2.2) 8 [0.0]	0	4 (2.2) 8 [0.0]
Pharyngeal haemorrhage	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Respiratory disorder	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used. Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Elevated ALT or AST column. Elevated ALT or AST is defined as ALT and/or AST >= 1.5 U/L x ULN.

Adverse events on concizumab - by hepatic function - by system organ class and preferred term - summary - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

	Elevated ALT or AST N (%) E [R]	Normal N (%) E [R]	Missing N (%) E [R]	Total N (%) E [R]
Rhinitis allergic	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Rhinorrhoea	0	2 (1.1) 2 [0.0]	0	2 (1.1) 2 [0.0]
Sleep apnoea syndrome	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Skin and subcutaneous tissue disorders	0	22 (12.3) 31 [0.1]	1 (100.0) 2 [3.2]	23 (12.4) 33 [0.1]
Alopecia	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Angioedema	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Blister	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Dermatitis contact	0	1 (0.6) 2 [0.0]	0	1 (0.5) 2 [0.0]
Dry skin	0	3 (1.7) 3 [0.0]	0	3 (1.6) 3 [0.0]
Ecchymosis	0	2 (1.1) 2 [0.0]	0	2 (1.1) 2 [0.0]
Eczema	0	3 (1.7) 3 [0.0]	0	3 (1.6) 3 [0.0]
Eczema nummular	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Erythema	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Hyperkeratosis	0	1 (0.6) 2 [0.0]	0	1 (0.5) 2 [0.0]
Intertrigo	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Penile ulceration	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Pruritus	0	2 (1.1) 2 [0.0]	1 (100.0) 2 [3.2]	3 (1.6) 4 [0.0]
Rash	0	2 (1.1) 2 [0.0]	0	2 (1.1) 2 [0.0]
Rash maculo-papular	0	1 (0.6) 2 [0.0]	0	1 (0.5) 2 [0.0]
Skin exfoliation	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Skin haemorrhage	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Skin ulcer	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Urticaria	0	3 (1.7) 3 [0.0]	0	3 (1.6) 3 [0.0]
Surgical and medical procedures	0	2 (1.1) 2 [0.0]	0	2 (1.1) 2 [0.0]
Central venous catheter removal	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]
Tooth restoration	0	1 (0.6) 1 [0.0]	0	1 (0.5) 1 [0.0]

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that placebo data from 4159, Eptacog alpha data from 4310, and on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included. Treatment-emergent events from trials 4159, 4255 and 4310 are included. For trial 4311, the on-treatment (OT) analysis data set is used. Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Elevated ALT or AST column. Elevated ALT or AST is defined as ALT and/or AST >= 1.5 U/L x ULN.

7.5.12 Adverse events - subjects >= 65 years - listing - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

AE no.	Duration (Days)	SOC/ PT/ Reported term	Serious	Severity/ Relationship	Action/ Outcome	Treatment-emergent Or On-treatment
Trial ID/Subject ID/Age/Arm/BMI/Race/Haemophilia type						
4255/[redacted]501/6[redacted].0/Concizumab/30.7/White/HA						
1	8	Infections and infestations/ Influenza/ INFLUENZA	No	Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Yes
2	3	General disorders and administration site conditions/ Influenza like illness/ FLU-LIKE SYMPTOMS	No	Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Yes
3	2	Skin and subcutaneous tissue disorders/ Rash/ RASH ON UPPER CHEST	No	Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Yes
4	4	Injury, poisoning and procedural complications/ Tooth fracture/ BROKEN TOOTH	No	Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Yes
6	1	Nervous system disorders/ Headache/ SLIGHT HEADACHE	No	Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Yes
7	10	Gastrointestinal disorders/ Dental caries/ DENTAL CARRIES TOOTH #17 EXTRACTED	No	Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Yes
8	10	Injury, poisoning and procedural complications/ Tooth fracture/ FRACTURED TOOTH #4 AT THE GUM LINE	No	Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Yes
9	.	Musculoskeletal and connective tissue disorders/ Muscle spasms/ LEFT LEG LOWER EXTREMITY CRAMPING. PAIN IS ALLEVIATED BY WALKING. PARTICIPANT THINKS IT MAY BE RELATED TO SITTING TOO LONG.	No	Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Not Recovered	Yes
10	1	Surgical and medical procedures/ Tooth restoration/ #30 DENTAL BRUXZIR CROWN AND BRIDGE PLACEMENT AND #31 FILLING.	No	Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Yes
4255/[redacted]502/6[redacted].0/Concizumab/27.3/Asian/HA						
1	.	Vascular disorders/ Hypertension/ HYPERTENSION	No	Moderate/ Unlikely	Dose not changed/ Not Recovered	Yes

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, BMI: body mass index, AE: adverse event, SOC: system organ class, PT: preferred term. MedDRA 24.1.
All arms are included from the trials with multiple arms.

Adverse events - subjects >= 65 years - listing - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

AE no.	Duration (Days)	SOC/ PT/ Reported term	Serious	Severity/ Relationship	Action/ Outcome	Treatment-emergent Or On-treatment
Trial ID/Subject ID/Age/Arm/BMI/Race/Haemophilia type						
2	.	Gastrointestinal disorders/ Gastrooesophageal reflux disease/ REFLUX ESOPHAGITIS	No	Moderate/ Unlikely	Dose not changed/ Not Recovered	Yes
3	3	General disorders and administration site conditions/ Injection site pruritus/ INJECTION SITE PRURITUS(RIGHT ABDOMEN)	No	Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered	Yes
4	.	Gastrointestinal disorders/ Gastric polyps/ FUNDIC GLAND POLYP	No	Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Not Recovered	Yes
5	.	Gastrointestinal disorders/ Chronic gastritis/ SUPERFICIAL GASTRITIS	No	Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Not Recovered	Yes
6	498	Investigations/ Fibrin D dimer increased/ ELEVATED D-DIMER	No	Mild/ Possible	Dose not changed/ Recovered	Yes
7	345	Product issues/ Device physical property issue/ DENTURE BREAKAGE	No	Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Yes
9	.	Infections and infestations/ Periodontitis/ PERIODONTITIS	No	Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Not Recovered	Yes
8	43	Investigations/ C-reactive protein increased/ ELEVATED CRP	No	Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered	Yes
10	.	Metabolism and nutrition disorders/ Type 2 diabetes mellitus/ WORSENING OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS	No	Moderate/ Unlikely	Dose not changed/ Not Recovered	Yes
4311/[redacted]071/7[redacted].0/Concizumab PPX/21.1/Not Reported/HBwI						
1	15	Injury, poisoning and procedural complications/ Traumatic haematoma/ BACK HEMATOMA OF THE LEFT HAND POST-TRAUMATIC	No	Moderate/	/ Recovered	No
4311/[redacted]071/6[redacted].0/No PPX/20.3/White/HAwI						

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, BMI: body mass index, AE: adverse event, SOC: system organ class, PT: preferred term. MedDRA 24.1.
All arms are included from the trials with multiple arms.

Adverse events - subjects >= 65 years - listing - HA, HAwI and HBwI - safety analysis set - trials 4159, 4310, 4255 and 4311

Trial ID/Subject ID/Age/Arm/BMI/Race/Haemophilia type

AE no.	Duration (Days)	SOC/ PT/ Reported term	Serious	Severity/ Relationship	Action/ Outcome	Treatment-emergent Or On-treatment
1	38	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/ Pneumonitis/ PNEUMONITIS	Yes	Severe/	/ Fatal	Yes

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, BMI: body mass index, AE: adverse event, SOC: system organ class, PT: preferred term. MedDRA 24.1.
All arms are included from the trials with multiple arms.

コンシズマブ（遺伝子組換え）

2.7.4.7. 付録
6. 注目すべき安全性領域内の MedDRA 検索

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

Table of contents

Page

Table of contents **2**
List of abbreviations and definitions of terms **3**
1 MedDRA searches for safety focus areas in the summary of clinical safety **4**
2 Thromboembolic risk factors **5**
3 Hepatic events **5**
4 Hypersensitivity reactions **5**
5 Increased inflammatory response **5**
6 Injection site reactions **6**
7 Medication errors **6**
8 Rare events **6**
9 Renal events **7**
10 Suspected transmission of an infectious agent **7**
11 Thromboembolic events **7**

List of abbreviations and definitions of terms

AE	adverse event
HLGT	high level group term
HLT	high level term
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
NNMQ	Novo Nordisk MedDRA query
PT	preferred term
SMQ	standardised MedDRA query
SOC	system organ class

1 MedDRA searches for safety focus areas in the summary of clinical safety

The MedDRA search strings in this document (ordered alphabetically) were used for the summary of clinical safety. The MedDRA version used was 24.1.

For details on MedDRA searches and versions used in the individual clinical trials, refer to the trial reports (Table 1). Note that MedDRA searches were not applied across the clinical pharmacology trials 3813, 3981, 3986 and 4159.

Table 1 Hyperlinks to clinical trial reports in this application

Trial	Hyperlink
4311, phase 3	Trial 4311 (M5.3.5.1)
4310, phase 2	Trial 4310 main part (M5.3.5.1) Trial 4310 extension part (M5.3.5.1)
4255, phase 2	Trial 4255 main part (M5.3.5.2) Trial 4255 extension part (M5.3.5.2)
4159, phase 1	Trial 4159 (M5.3.4.2)
3986, phase 1	Trial 3986 (M5.3.3.1)
3981, phase 1	Trial 3981 (M5.3.3.1)
3813, phase 1	Trial 3813 (M5.3.3.1)

2 Thromboembolic risk factors

- SMQ Embolic and thrombotic events (20000081), narrow terms
- SMQ Hypertension (20000147), narrow terms
- SMQ Dyslipidaemia (20000026), narrow terms
- HLGT Arteriosclerosis, stenosis, vascular insufficiency and necrosis (10003216)
- HLGT Coronary artery disorders (10011082), primary and secondary terms
- HLGT Endocardial disorders (10014662), primary and secondary terms
- HLGT Heart failures (10019280), primary terms only
- HLGT under SOC 'vascular disorders': aneurysms and artery dissection (10002363), primary and secondary terms
- HLT Diabetes mellitus (incl subtypes) (10012602), primary and secondary terms
- HLT Paralysis and paresis (excluding cranial nerve) (10033800), primary and secondary terms
- Additional PTs
  - Atrial fibrillation (10003658)
  - Atrial flutter (10003662)
  - PTs for thrombophilic markers:
    - Factor V Leiden mutation
    - Factor V Leiden carrier
    - Factor II mutation
    - Protein S deficiency
    - Acquired protein S deficiency
    - Protein C deficiency
    - Protein C decreased
    - Antithrombin III deficiency
    - Antithrombin III abnormal
    - Antithrombin III decreased
    - Acquired antithrombin III deficiency
    - Antiphospholipid
    - Antibodies
    - Antiphospholipid positive
    - Antiphospholipid syndrome
    - Activated protein C resistance
    - Activated protein C resistance test
    - Activated protein C resistance test positive

3 Hepatic events

SMQ Drug related hepatic disorders (20000006) - comprehensive search

4 Hypersensitivity reactions

SMQ Hypersensitivity (20000214), narrow terms

5 Increased inflammatory response

- OC Infections and infestations (10021881), primary and secondary terms
- SMQ Immune-mediated/autoimmune disorders (20000236) including all terms

6 Injection site reactions

Custom query (NNMQ Injection site Rxn)

- Administration site reactions NEC (HLT code 10057196)
- Application and instillation site reactions (HLT code 10003057)
- Infusion site reactions (HLT code 10068753)
- Injection site reactions (HLT code 10022097)

7 Medication errors

SMQ Medication errors (20000224) including all terms

8 Rare events

Custom query (NNMQ Rare events) including all terms

- Acute pancreatitis (SMQ code 20000022) Narrow scope terms only
- Acute renal failure (SMQ code 20000003) Narrow scope terms only
- Agranulocytosis (SMQ code 20000023) Narrow scope terms only
- Anaphylactic reaction (SMQ code 20000021) Narrow scope terms only
- Cardiac arrhythmias (SMQ code 20000049) Narrow and Broad Scope Terms
- Cholestasis and jaundice of hepatic origin (SMQ code 20000009) Narrow and Broad Scope Terms
- Guillain-Barre syndrome (SMQ code 20000131) Narrow scope terms only
- Haematopoietic cytopenias affecting more than one type of blood cell (SMQ code 20000028) Narrow and Broad Scope Terms
- Haematopoietic leukopenia (SMQ code 20000030) Narrow and Broad Scope Terms
- Haematopoietic thrombocytopenia (SMQ code 20000031) Narrow scope terms only
- Hepatic failure, fibrosis and cirrhosis and other liver damage-related conditions (SMQ code 20000013) Narrow scope terms only
- Hepatitis, non-infectious (SMQ code 20000010) Narrow and Broad Scope Terms
- Interstitial lung disease (SMQ code 20000042) Narrow terms only
- Neuroleptic malignant syndrome (SMQ code 20000044) Narrow scope terms only
- Pseudomembranous colitis (SMQ code 20000080) Narrow scope terms only
- Retroperitoneal fibrosis (SMQ code 20000065) Narrow scope terms only
- Severe cutaneous adverse reactions (SMQ code 20000020) Narrow scope terms only
- SOCs: Congenital, familial and genetic disorders (SOC) (contains only primary terms)

- HLTs:
  - Acute and chronic pancreatitis (primary and secondary routed PTs),
  - Angioedemas (primary and secondary routed PTs),
  - Glomerulonephritis and nephrotic syndrome (primary and secondary routed PTs),
  - Nephritis NEC (primary and secondary routed PTs).
- PTs:
  - Disseminated intravascular coagulation
  - Multiple organ dysfunction syndrome
  - Hepatic lymphocytic infiltration

9 Renal events

- SMQ Chronic kidney disease (narrow and broad scope) (SMQ code 20000213)
- SMQ Acute renal failure (narrow and broad scope) (SMQ code 20000003)
- HLGT Renal disorders (excl nephropathies) (HLGT code 10038430)
- HLGT Nephropathies (HLGT code 10029149)
- HLT Renal therapeutic procedures (HLT code 10023431)

For HLGTs and HLTs: Both primary & secondary PTs.

Narrow scope: All PTs which are 'Narrow' according to the SMQs (if a PT is ‘Broad’ in one SMQ and ‘Narrow’ in the other SMQ, ‘Narrow’ scope overrule). All PTs captured by the HLGTs/HLT, which are not included in the SMQ.

Broad scope: All PTs which are 'Broad' according to the SMQs.

10 Suspected transmission of an infectious agent

Custom query (NNMQ Transmission), including primary terms from the following:

- HLT Infectious disorders carrier (10021910)
- HLT Infectious transmissions (10027684)

11 Thromboembolic events

SMQ Embolic and thrombotic events (20000081), narrow terms

コンシズマブ（遺伝子組換え）

2.7.4.7. 付録
7. 日本人被験者の図、表及び一覧

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

Table of contents

Page

7.7.1 Concizumab exposure - Japanese subjects - descriptive statistics - HAwI+HBwI - safety analysis set - trial 4311 3
7.7.2 Concizumab exposure - Japanese subjects - descriptive statistics - HAwI - safety analysis set - trial 4311 5
7.7.3 Concizumab exposure - Japanese subjects - descriptive statistics - HBwI - safety analysis set - trial 4311 7
7.7.4 Adverse events - overview - Japanese subjects - summary - HAwI and HBwI - safety analysis set - trial 4311 9
7.7.5 Adverse events - by system organ class and preferred term - Japanese subjects - summary - HAwI+HBwI - OT - safety analysis set - trial 4311 11
7.7.6 Adverse events - possibly or probably related to trial product - by system organ class and preferred term - Japanese subjects - summary - HAwI+HBwI - OT - safety analysis set - trial 4311 13
7.7.7 Serious adverse events - overview - Japanese subjects - summary - HAwI+HBwI - OT - safety analysis set - trial 4311 14
7.7.8 Serious adverse events - by system organ class and preferred term - Japanese subjects - summary - HAwI+HBwI - OT - safety analysis set - trial 4311 15
7.7.9 Injection site reactions - MedDRA search - by system organ class and preferred term - Japanese subjects - summary - HAwI+HBwI - OT - safety analysis set - trial 4311 16
7.7.10 Adverse events - by system organ class and preferred term - Japanese subjects - summary - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311 17
7.7.11 Adverse events - by system organ class and preferred term - by haemophilia type - Japanese subjects - summary - HAwI and HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311 19
7.7.12 Adverse events - by system organ class and preferred term - by age group - Japanese subjects - summary - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311 21
7.7.13 Coagulation - D-dimer - Japanese subjects - individual profiles - panel plot - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311 23
7.7.14 Concizumab exposure - Japanese subjects - listing - HAwI+HBwI - safety analysis set - trial 4311 24
7.7.15 Adverse events - Japanese subjects - listing - HAwI+HBwI - OT - safety analysis set - trial 4311 25

7.7 Statistical output for Japanese patients

7.7.1 Concizumab exposure - Japanese subjects - descriptive statistics - HAwI+HBwI - safety analysis set - trial 4311

	Arm 1	Arm 2	Arm 3	Arm 4	Total
Patient years of exposure					
ADS: In-trial excl. data on initial regimen for subjects exposed to both regimens [a][c]					
N		1			1
Median		1.1			1.1
P25 ; P75		1.1 ; 1.1			1.1 ; 1.1
Mean (SD)		1.1			1.1
Min ; Max		1.1 ; 1.1			1.1 ; 1.1
ADS: On-treatment					
For safety endpoints/assessments relating to events [b][d]					
N	0	1	1	4	6
Median		1.6	1.7	1.2	1.6
P25 ; P75		1.6 ; 1.6	1.7 ; 1.7	0.6 ; 1.6	0.9 ; 1.6
Mean (SD)		1.6	1.7	1.1 (0.6)	1.3 (0.5)
Min ; Max		1.6 ; 1.6	1.7 ; 1.7	0.4 ; 1.6	0.4 ; 1.7
For all other endpoint/assessments [e]					
N	0	1	1	4	6
Median		1.4	1.5	1.1	1.4
P25 ; P75		1.4 ; 1.4	1.5 ; 1.5	0.5 ; 1.5	0.7 ; 1.5
Mean (SD)		1.4	1.5	1.0 (0.6)	1.2 (0.5)
Min ; Max		1.4 ; 1.4	1.5 ; 1.5	0.3 ; 1.5	0.3 ; 1.5
ADS: On-treatment without data on initial regimen					
For safety endpoints/assessments relating to events [b][d]					
N	0	1	1	3	5
Median		1.1	1.2	1.1	1.1
P25 ; P75		1.1 ; 1.1	1.2 ; 1.2	0.5 ; 1.2	1.1 ; 1.2
Mean (SD)		1.1	1.2	0.9 (0.4)	1.0 (0.3)
Min ; Max		1.1 ; 1.1	1.2 ; 1.2	0.5 ; 1.2	0.5 ; 1.2

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, SD: standard deviation, P25/P75 is the 25th/75th percentile, Min: minimum, Max: maximum, ADS: analysis data set.
[a]: ADS is only defined for arm 1 while on no PPX and arm 2.
[b]: Covering number of thromboembolic events, number of hypersensitivity type reactions, number of injection site reactions, number of patients with antibodies to concizumab, number of adverse events.
[c]: End of period is defined as the first of 1) death, 2) withdrawal date, 3) last contact for LTFU patients, 4) primary analysis cut-off.
[d]: End of period is defined as the first of 1) death, 2) withdrawal date, 3) last contact for LTFU patients, 4) date of discontinuation of concizumab + 7 weeks, 5) primary analysis cut-off.
[e]: End of period is defined as the first of 1) death, 2) withdrawal date, 3) last contact for LTFU patients, 4) date of discontinuation of concizumab + 1 day, 5) primary analysis cut-off.
Subjects where the country is recorded as Japan are included.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that on-demand data are excluded.

Concizumab exposure - Japanese subjects - descriptive statistics - HAwI+HBwI - safety analysis set - trial 4311

	Arm 1	Arm 2	Arm 3	Arm 4	Total
For all other endpoint/assessments [e]					
N	0	1	1	3	5
Median		1.1	1.2	1.1	1.1
P25 ; P75		1.1 ; 1.1	1.2 ; 1.2	0.4 ; 1.2	1.1 ; 1.2
Mean (SD)		1.1	1.2	0.9 (0.4)	1.0 (0.3)
Min ; Max		1.1 ; 1.1	1.2 ; 1.2	0.4 ; 1.2	0.4 ; 1.2
ADS: On-treatment without ancillary therapy [e]					
N	0	1	1	4	6
Median		1.4	1.5	1.1	1.4
P25 ; P75		1.4 ; 1.4	1.5 ; 1.5	0.5 ; 1.5	0.7 ; 1.5
Mean (SD)		1.4	1.5	1.0 (0.6)	1.2 (0.5)
Min ; Max		1.4 ; 1.4	1.5 ; 1.5	0.3 ; 1.5	0.3 ; 1.5
ADS: On-treatment without ancillary therapy excl. data on initial regimen for subjects exposed to both regimen [e]					
N	0	1	1	4	6
Median		1.1	1.2	0.8	1.1
P25 ; P75		1.1 ; 1.1	1.2 ; 1.2	0.4 ; 1.2	0.4 ; 1.2
Mean (SD)		1.1	1.2	0.8 (0.4)	0.9 (0.4)
Min ; Max		1.1 ; 1.1	1.2 ; 1.2	0.3 ; 1.2	0.3 ; 1.2

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, SD: standard deviation, P25/P75 is the 25th/75th percentile, Min: minimum, Max: maximum, ADS: analysis data set.
[a]: ADS is only defined for arm 1 while on no PPX and arm 2.
[b]: Covering number of thromboembolic events, number of hypersensitivity type reactions, number of injection site reactions, number of patients with antibodies to concizumab, number of adverse events.
[c]: End of period is defined as the first of 1) death, 2) withdrawal date, 3) last contact for LTFU patients, 4) primary analysis cut-off.
[d]: End of period is defined as the first of 1) death, 2) withdrawal date, 3) last contact for LTFU patients, 4) date of discontinuation of concizumab + 7 weeks, 5) primary analysis cut-off.
[e]: End of period is defined as the first of 1) death, 2) withdrawal date, 3) last contact for LTFU patients, 4) date of discontinuation of concizumab + 1 day, 5) primary analysis cut-off.
Subjects where the country is recorded as Japan are included.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that on-demand data are excluded.

7.7.2 Concizumab exposure - Japanese subjects - descriptive statistics - HAwI - safety analysis set - trial 4311

	Arm 1	Arm 2	Arm 3	Arm 4	Total
Patient years of exposure					
ADS: On-treatment					
For safety endpoints/assessments relating to events [b][d]					
N	0	0	0	1	1
Median				0.9	0.9
P25 ; P75				0.9 ; 0.9	0.9 ; 0.9
Mean (SD)				0.9	0.9
Min ; Max				0.9 ; 0.9	0.9 ; 0.9
For all other endpoint/assessments [e]					
N	0	0	0	1	1
Median				0.7	0.7
P25 ; P75				0.7 ; 0.7	0.7 ; 0.7
Mean (SD)				0.7	0.7
Min ; Max				0.7 ; 0.7	0.7 ; 0.7
ADS: On-treatment without data on initial regimen					
For safety endpoints/assessments relating to events [b][d]					
N	0	0	0	1	1
Median				0.5	0.5
P25 ; P75				0.5 ; 0.5	0.5 ; 0.5
Mean (SD)				0.5	0.5
Min ; Max				0.5 ; 0.5	0.5 ; 0.5
For all other endpoint/assessments [e]					
N	0	0	0	1	1
Median				0.4	0.4
P25 ; P75				0.4 ; 0.4	0.4 ; 0.4
Mean (SD)				0.4	0.4
Min ; Max				0.4 ; 0.4	0.4 ; 0.4

HAwI: haemophilia A with inhibitors, N: number of subjects, SD: standard deviation, P25/P75 is the 25th/75th percentile, Min: minimum, Max: maximum, ADS: analysis data set.
[a]: ADS is only defined for arm 1 while on no PPX and arm 2.
[b]: Covering number of thromboembolic events, number of hypersensitivity type reactions, number of injection site reactions, number of patients with antibodies to concizumab, number of adverse events.
[c]: End of period is defined as the first of 1) death, 2) withdrawal date, 3) last contact for LTFU patients, 4) primary analysis cut-off.
[d]: End of period is defined as the first of 1) death, 2) withdrawal date, 3) last contact for LTFU patients, 4) date of discontinuation of concizumab + 7 weeks, 5) primary analysis cut-off.
[e]: End of period is defined as the first of 1) death, 2) withdrawal date, 3) last contact for LTFU patients, 4) date of discontinuation of concizumab + 1 day, 5) primary analysis cut-off.
Subjects where the country is recorded as Japan are included.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that on-demand data are excluded.

Concizumab exposure - Japanese subjects - descriptive statistics - HAwI - safety analysis set - trial 4311

	Arm 1	Arm 2	Arm 3	Arm 4	Total
ADS: On-treatment without ancillary therapy [e]					
N	0	0	0	1	1
Median				0.7	0.7
P25 ; P75				0.7 ; 0.7	0.7 ; 0.7
Mean (SD)				0.7	0.7
Min ; Max				0.7 ; 0.7	0.7 ; 0.7
ADS: On-treatment without ancillary therapy excl. data on initial regimen for subjects exposed to both regimen [e]					
N	0	0	0	1	1
Median				0.4	0.4
P25 ; P75				0.4 ; 0.4	0.4 ; 0.4
Mean (SD)				0.4	0.4
Min ; Max				0.4 ; 0.4	0.4 ; 0.4

HAwI: haemophilia A with inhibitors, N: number of subjects, SD: standard deviation, P25/P75 is the 25th/75th percentile, Min: minimum, Max: maximum, ADS: analysis data set.
[a]: ADS is only defined for arm 1 while on no PPX and arm 2.
[b]: Covering number of thromboembolic events, number of hypersensitivity type reactions, number of injection site reactions, number of patients with antibodies to concizumab, number of adverse events.
[c]: End of period is defined as the first of 1) death, 2) withdrawal date, 3) last contact for LTFU patients, 4) primary analysis cut-off.
[d]: End of period is defined as the first of 1) death, 2) withdrawal date, 3) last contact for LTFU patients, 4) date of discontinuation of concizumab + 7 weeks, 5) primary analysis cut-off.
[e]: End of period is defined as the first of 1) death, 2) withdrawal date, 3) last contact for LTFU patients, 4) date of discontinuation of concizumab + 1 day, 5) primary analysis cut-off.
Subjects where the country is recorded as Japan are included.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that on-demand data are excluded.

7.7.3 Concizumab exposure - Japanese subjects - descriptive statistics - HBwI - safety analysis set - trial 4311

	Arm 1	Arm 2	Arm 3	Arm 4	Total
Patient years of exposure					
ADS: In-trial excl. data on initial regimen for subjects exposed to both regimens [a][c]					
N		1			1
Median		1.1			1.1
P25 ; P75		1.1 ; 1.1			1.1 ; 1.1
Mean (SD)		1.1			1.1
Min ; Max		1.1 ; 1.1			1.1 ; 1.1
ADS: On-treatment					
For safety endpoints/assessments relating to events [b][d]					
N	0	1	1	3	5
Median		1.6	1.7	1.6	1.6
P25 ; P75		1.6 ; 1.6	1.7 ; 1.7	0.4 ; 1.6	1.6 ; 1.6
Mean (SD)		1.6	1.7	1.2 (0.7)	1.4 (0.5)
Min ; Max		1.6 ; 1.6	1.7 ; 1.7	0.4 ; 1.6	0.4 ; 1.7
For all other endpoint/assessments [e]					
N	0	1	1	3	5
Median		1.4	1.5	1.4	1.4
P25 ; P75		1.4 ; 1.4	1.5 ; 1.5	0.3 ; 1.5	1.4 ; 1.5
Mean (SD)		1.4	1.5	1.1 (0.7)	1.3 (0.5)
Min ; Max		1.4 ; 1.4	1.5 ; 1.5	0.3 ; 1.5	0.3 ; 1.5
ADS: On-treatment without data on initial regimen					
For safety endpoints/assessments relating to events [b][d]					
N	0	1	1	2	4
Median		1.1	1.2	1.2	1.2
P25 ; P75		1.1 ; 1.1	1.2 ; 1.2	1.1 ; 1.2	1.1 ; 1.2
Mean (SD)		1.1	1.2	1.2 (0.1)	1.2 (0.1)
Min ; Max		1.1 ; 1.1	1.2 ; 1.2	1.1 ; 1.2	1.1 ; 1.2

HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, SD: standard deviation, P25/P75 is the 25th/75th percentile, Min: minimum, Max: maximum, ADS: analysis data set.
[a]: ADS is only defined for arm 1 while on no PPX and arm 2.
[b]: Covering number of thromboembolic events, number of hypersensitivity type reactions, number of injection site reactions, number of patients with antibodies to concizumab, number of adverse events.
[c]: End of period is defined as the first of 1) death, 2) withdrawal date, 3) last contact for LTFU patients, 4) primary analysis cut-off.
[d]: End of period is defined as the first of 1) death, 2) withdrawal date, 3) last contact for LTFU patients, 4) date of discontinuation of concizumab + 7 weeks, 5) primary analysis cut-off.
[e]: End of period is defined as the first of 1) death, 2) withdrawal date, 3) last contact for LTFU patients, 4) date of discontinuation of concizumab + 1 day, 5) primary analysis cut-off.
Subjects where the country is recorded as Japan are included.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that on-demand data are excluded.

Concizumab exposure - Japanese subjects - descriptive statistics - HBwI - safety analysis set - trial 4311

	Arm 1	Arm 2	Arm 3	Arm 4	Total
For all other endpoint/assessments [e]					
N	0	1	1	2	4
Median		1.1	1.2	1.2	1.2
P25 ; P75		1.1 ; 1.1	1.2 ; 1.2	1.1 ; 1.2	1.1 ; 1.2
Mean (SD)		1.1	1.2	1.2 (0.1)	1.2 (0.1)
Min ; Max		1.1 ; 1.1	1.2 ; 1.2	1.1 ; 1.2	1.1 ; 1.2
ADS: On-treatment without ancillary therapy [e]					
N	0	1	1	3	5
Median		1.4	1.5	1.4	1.4
P25 ; P75		1.4 ; 1.4	1.5 ; 1.5	0.3 ; 1.5	1.4 ; 1.5
Mean (SD)		1.4	1.5	1.1 (0.7)	1.3 (0.5)
Min ; Max		1.4 ; 1.4	1.5 ; 1.5	0.3 ; 1.5	0.3 ; 1.5
ADS: On-treatment without ancillary therapy excl. data on initial regimen for subjects exposed to both regimen [e]					
N	0	1	1	3	5
Median		1.1	1.2	1.1	1.1
P25 ; P75		1.1 ; 1.1	1.2 ; 1.2	0.3 ; 1.2	1.1 ; 1.2
Mean (SD)		1.1	1.2	0.9 (0.5)	1.0 (0.4)
Min ; Max		1.1 ; 1.1	1.2 ; 1.2	0.3 ; 1.2	0.3 ; 1.2

HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, SD: standard deviation, P25/P75 is the 25th/75th percentile, Min: minimum, Max: maximum, ADS: analysis data set.
[a]: ADS is only defined for arm 1 while on no PPX and arm 2.
[b]: Covering number of thromboembolic events, number of hypersensitivity type reactions, number of injection site reactions, number of patients with antibodies to concizumab, number of adverse events.
[c]: End of period is defined as the first of 1) death, 2) withdrawal date, 3) last contact for LTFU patients, 4) primary analysis cut-off.
[d]: End of period is defined as the first of 1) death, 2) withdrawal date, 3) last contact for LTFU patients, 4) date of discontinuation of concizumab + 7 weeks, 5) primary analysis cut-off.
[e]: End of period is defined as the first of 1) death, 2) withdrawal date, 3) last contact for LTFU patients, 4) date of discontinuation of concizumab + 1 day, 5) primary analysis cut-off.
Subjects where the country is recorded as Japan are included.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that on-demand data are excluded.

7.7.4 Adverse events - overview - Japanese subjects - summary - HAwI and HBwI - safety analysis set - trial 4311

	No PPX		Concizumab PPX													
	Arm 1		Arm 1		Arm 2		Arm 3		Arm 4		Arm 2-4		Total	
	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]
N (OT)	1		0		1		1		4		6		6	
N (OTexIR)	1		0		1		1		3		5		5	
PYE (OT)	0.3		0		1.6		1.7		4.5		7.7		7.7	
PYE (OTexIR)	0.3		0		1.1		1.2		2.8		5.1		5.1	
Total events (OT)	0		0		1(100.0)	2[1.3]	1(100.0)	9[5.4]	3(75.0)	23[5.2]	5(83.3)	34[4.4]	5(83.3)	34[4.4]
Total events (OTexIR)	0		0		1(100.0)	2[1.9]	1(100.0)	7[5.7]	2(66.7)	9[3.2]	4(80.0)	18[3.5]	4(80.0)	18[3.5]
Serious														
Yes (OT)	0		0		0		0		2(50.0)	2[0.4]	2(33.3)	2[0.3]	2(33.3)	2[0.3]
Yes (OTexIR)	0		0		0		0		0		0		0	
No (OT)	0		0		1(100.0)	2[1.3]	1(100.0)	9[5.4]	3(75.0)	21[4.7]	5(83.3)	32[4.2]	5(83.3)	32[4.2]
No (OTexIR)	0		0		1(100.0)	2[1.9]	1(100.0)	7[5.7]	2(66.7)	9[3.2]	4(80.0)	18[3.5]	4(80.0)	18[3.5]
Severity														
Severe (OT)	0		0		0		0		2(50.0)	2[0.4]	2(33.3)	2[0.3]	2(33.3)	2[0.3]
Severe (OTexIR)	0		0		0		0		0		0		0	
Moderate (OT)	0		0		0		0		2(50.0)	5[1.1]	2(33.3)	5[0.6]	2(33.3)	5[0.6]
Moderate (OTexIR)	0		0		0		0		0		0		0	
Mild (OT)	0		0		1(100.0)	2[1.3]	1(100.0)	9[5.4]	3(75.0)	16[3.6]	5(83.3)	27[3.5]	5(83.3)	27[3.5]
Mild (OTexIR)	0		0		1(100.0)	2[1.9]	1(100.0)	7[5.7]	2(66.7)	9[3.2]	4(80.0)	18[3.5]	4(80.0)	18[3.5]
Relationship to trial product														
Probable (OT)	0		0		1(100.0)	1[0.6]	1(100.0)	2[1.2]	1(25.0)	5[1.1]	3(50.0)	8[1.0]	3(50.0)	8[1.0]
Probable (OTexIR)	0		0		1(100.0)	1[0.9]	1(100.0)	1[0.8]	1(33.3)	3[1.1]	3(60.0)	5[1.0]	3(60.0)	5[1.0]
Possible (OT)	0		0		0		0		1(25.0)	1[0.2]	1(16.7)	1[0.1]	1(16.7)	1[0.1]
Possible (OTexIR)	0		0		0		0		1(33.3)	1[0.4]	1(20.0)	1[0.2]	1(20.0)	1[0.2]
Unlikely (OT)	0		0		1(100.0)	1[0.6]	1(100.0)	7[4.2]	3(75.0)	17[3.8]	5(83.3)	25[3.2]	5(83.3)	25[3.2]
Unlikely (OTexIR)	0		0		1(100.0)	1[0.9]	1(100.0)	6[4.9]	2(66.7)	5[1.8]	4(80.0)	12[2.4]	4(80.0)	12[2.4]
Outcome														
Fatal (OT)	0		0		0		0		0		0		0	
Fatal (OTexIR)	0		0		0		0		0		0		0	
Not Recovered (OT)	0		0		0		1(100.0)	4[2.4]	1(25.0)	2[0.4]	2(33.3)	6[0.8]	2(33.3)	6[0.8]
Not Recovered (OTexIR)	0		0		0		1(100.0)	4[3.3]	1(33.3)	2[0.7]	2(40.0)	6[1.2]	2(40.0)	6[1.2]

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, PPX: prophylaxis, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure.
All arms are included. Subjects where the country is recorded as Japan are included. The on-treatment (OT) analysis data set as well as the on-treatment excluding data on initial regimen (OTexIR) analysis data set are used.

Adverse events - overview - Japanese subjects - summary - HAwI and HBwI - safety analysis set - trial 4311

	No PPX		Concizumab PPX											
	Arm 1		Arm 1		Arm 2		Arm 3		Arm 4		Arm 2-4		Total	
	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]
Recovered with sequelae (OT)	0		0		0		0		0		0		0	
Recovered with sequelae (OTexIR)	0		0		0		0		0		0		0	
Recovering (OT)	0		0		0		0		0		0		0	
Recovering (OTexIR)	0		0		0		0		0		0		0	
Recovered (OT)	0		0		1(100.0)	2[1.3]	1(100.0)	5[3.0]	3(75.0)	21[4.7]	5(83.3)	28[3.6]	5(83.3)	28[3.6]
Recovered (OTexIR)	0		0		1(100.0)	2[1.9]	1(100.0)	3[2.4]	2(66.7)	7[2.5]	4(80.0)	12[2.4]	4(80.0)	12[2.4]
Unknown (OT)	0		0		0		0		0		0		0	
Unknown (OTexIR)	0		0		0		0		0		0		0	
Action taken to trial product														
Drug withdrawn (OT)	0		0		0		0		0		0		0	
Drug withdrawn (OTexIR)	0		0		0		0		0		0		0	
Drug interrupted (OT)	0		0		0		0		0		0		0	
Drug interrupted (OTexIR)	0		0		0		0		0		0		0	
Dose reduced (OT)	0		0		0		0		0		0		0	
Dose reduced (OTexIR)	0		0		0		0		0		0		0	
Dose increased (OT)	0		0		0		0		0		0		0	
Dose increased (OTexIR)	0		0		0		0		0		0		0	
Dose not changed (OT)	0		0		1(100.0)	2[1.3]	1(100.0)	9[5.4]	3(75.0)	21[4.7]	5(83.3)	32[4.2]	5(83.3)	32[4.2]
Dose not changed (OTexIR)	0		0		1(100.0)	2[1.9]	1(100.0)	7[5.7]	2(66.7)	9[3.2]	4(80.0)	18[3.5]	4(80.0)	18[3.5]
Unknown (OT)	0		0		0		0		0		0		0	
Unknown (OTexIR)	0		0		0		0		0		0		0	
N/A (OT)	0		0		0		0		2(50.0)	2[0.4]	2(33.3)	2[0.3]	2(33.3)	2[0.3]
N/A (OTexIR)	0		0		0		0		0		0		0	

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, PPX: prophylaxis, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure.
All arms are included. Subjects where the country is recorded as Japan are included. The on-treatment (OT) analysis data set as well as the on-treatment excluding data on initial regimen (OTexIR) analysis data set are used.

7.7.5 Adverse events - by system organ class and preferred term - Japanese subjects - summary - HAwI+HBwI - OT - safety analysis set - trial 4311

	No PPX		Concizumab PPX											
	Arm 1		Arm 1		Arm 2		Arm 3		Arm 4		Arm 2-4		Total	
	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]
N in SAS	1		0		1		1		4		6		6	
N in SAS and ADS	1		0		1		1		4		6		6	
PYE	0.3		0		1.6		1.7		4.5		7.7		7.7	
Total events	0		0		1(100.0)	2[1.3]	1(100.0)	9[5.4]	3(75.0)	23[5.2]	5(83.3)	34[4.4]	5(83.3)	34[4.4]
General disorders and administration site conditions	0		0		1(100.0)	1[0.6]	1(100.0)	1[0.6]	3(75.0)	4[0.9]	5(83.3)	6[0.8]	5(83.3)	6[0.8]
Injection site haemorrhage	0		0		0		0		1(25.0)	1[0.2]	1(16.7)	1[0.1]	1(16.7)	1[0.1]
Injection site reaction	0		0		1(100.0)	1[0.6]	0		0		1(16.7)	1[0.1]	1(16.7)	1[0.1]
Injection site swelling	0		0		0		0		1(25.0)	1[0.2]	1(16.7)	1[0.1]	1(16.7)	1[0.1]
Injection site urticaria	0		0		0		0		1(25.0)	1[0.2]	1(16.7)	1[0.1]	1(16.7)	1[0.1]
Peripheral swelling	0		0		0		0		1(25.0)	1[0.2]	1(16.7)	1[0.1]	1(16.7)	1[0.1]
Vaccination site pain	0		0		0		1(100.0)	1[0.6]	0		1(16.7)	1[0.1]	1(16.7)	1[0.1]
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0		0		0		1(100.0)	1[0.6]	3(75.0)	6[1.3]	4(66.7)	7[0.9]	4(66.7)	7[0.9]
Arthralgia	0		0		0		0		1(25.0)	1[0.2]	1(16.7)	1[0.1]	1(16.7)	1[0.1]
Haemarthrosis	0		0		0		0		1(25.0)	1[0.2]	1(16.7)	1[0.1]	1(16.7)	1[0.1]
Muscle haemorrhage	0		0		0		0		1(25.0)	1[0.2]	1(16.7)	1[0.1]	1(16.7)	1[0.1]
Myalgia	0		0		0		0		1(25.0)	1[0.2]	1(16.7)	1[0.1]	1(16.7)	1[0.1]
Pain in extremity	0		0		0		0		1(25.0)	1[0.2]	1(16.7)	1[0.1]	1(16.7)	1[0.1]
Periarthritis	0		0		0		1(100.0)	1[0.6]	0		1(16.7)	1[0.1]	1(16.7)	1[0.1]
Synovial cyst	0		0		0		0		1(25.0)	1[0.2]	1(16.7)	1[0.1]	1(16.7)	1[0.1]
Infections and infestations	0		0		1(100.0)	1[0.6]	1(100.0)	2[1.2]	2(50.0)	2[0.4]	4(66.7)	5[0.6]	4(66.7)	5[0.6]

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, PPX: prophylaxis, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure, OT: on-treatment. MedDRA 24.1.
Subjects where the country is recorded as Japan are included.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Arm 2-4 column.

Adverse events - by system organ class and preferred term - Japanese subjects - summary - HAwI+HBwI - OT - safety analysis set - trial 4311

	No PPX	Concizumab PPX											
	Arm 1	Arm 1		Arm 2		Arm 3		Arm 4		Arm 2-4		Total	
	N (%) E [R]	N (%) E [R]		N (%) E [R]		N (%) E [R]		N (%) E [R]		N (%) E [R]		N (%) E [R]	
Nasopharyngitis	0	0		0		0		1(25.0)	1[0.2]	1(16.7)	1[0.1]	1(16.7)	1[0.1]
Periodontitis	0	0		0		1(100.0)	1[0.6]	0		1(16.7)	1[0.1]	1(16.7)	1[0.1]
Pharyngitis	0	0		0		0		1(25.0)	1[0.2]	1(16.7)	1[0.1]	1(16.7)	1[0.1]
Pulpitis dental	0	0		0		1(100.0)	1[0.6]	0		1(16.7)	1[0.1]	1(16.7)	1[0.1]
Upper respiratory tract infection	0	0		1(100.0)	1[0.6]	0		0		1(16.7)	1[0.1]	1(16.7)	1[0.1]
Skin and subcutaneous tissue disorders	0	0		0		1(100.0)	1[0.6]	2(50.0)	4[0.9]	3(50.0)	5[0.6]	3(50.0)	5[0.6]
Dermatitis contact	0	0		0		0		1(25.0)	2[0.4]	1(16.7)	2[0.3]	1(16.7)	2[0.3]
Dry skin	0	0		0		1(100.0)	1[0.6]	0		1(16.7)	1[0.1]	1(16.7)	1[0.1]
Eczema	0	0		0		0		1(25.0)	1[0.2]	1(16.7)	1[0.1]	1(16.7)	1[0.1]
Rash	0	0		0		0		1(25.0)	1[0.2]	1(16.7)	1[0.1]	1(16.7)	1[0.1]
Investigations	0	0		0		1(100.0)	2[1.2]	1(25.0)	4[0.9]	2(33.3)	6[0.8]	2(33.3)	6[0.8]
Prothrombin fragment 1.2 increased	0	0		0		1(100.0)	2[1.2]	1(25.0)	2[0.4]	2(33.3)	4[0.5]	2(33.3)	4[0.5]
Fibrin D dimer increased	0	0		0		0		1(25.0)	2[0.4]	1(16.7)	2[0.3]	1(16.7)	2[0.3]
Injury, poisoning and procedural complications	0	0		0		1(100.0)	1[0.6]	1(25.0)	2[0.4]	2(33.3)	3[0.4]	2(33.3)	3[0.4]
Vaccination complication	0	0		0		1(100.0)	1[0.6]	1(25.0)	2[0.4]	2(33.3)	3[0.4]	2(33.3)	3[0.4]
Ear and labyrinth disorders	0	0		0		0		1(25.0)	1[0.2]	1(16.7)	1[0.1]	1(16.7)	1[0.1]
Deafness	0	0		0		0		1(25.0)	1[0.2]	1(16.7)	1[0.1]	1(16.7)	1[0.1]
Gastrointestinal disorders	0	0		0		1(100.0)	1[0.6]	0		1(16.7)	1[0.1]	1(16.7)	1[0.1]
Gastric polyps	0	0		0		1(100.0)	1[0.6]	0		1(16.7)	1[0.1]	1(16.7)	1[0.1]

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, PPX: prophylaxis, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure, OT: on-treatment. MedDRA 24.1.
Subjects where the country is recorded as Japan are included.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Arm 2-4 column.

7.7.6 Adverse events - possibly or probably related to trial product - by system organ class and preferred term - Japanese subjects - summary - HAwI+HBwI - OT - safety analysis set - trial 4311

	No PPX		Concizumab PPX											
	Arm 1		Arm 1		Arm 2		Arm 3		Arm 4		Arm 2-4		Total	
	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]
N in SAS	1		0		1		1		4		6		6	
N in SAS and ADS	1		0		1		1		4		6		6	
PYE	0.3		0		1.6		1.7		4.5		7.7		7.7	
Total events	0		0		1(100.0)	1[0.6]	1(100.0)	2[1.2]	2(50.0)	6[1.3]	4(66.7)	9[1.2]	4(66.7)	9[1.2]
General disorders and administration site conditions	0		0		1(100.0)	1[0.6]	0		2(50.0)	2[0.4]	3(50.0)	3[0.4]	3(50.0)	3[0.4]
Injection site reaction	0		0		1(100.0)	1[0.6]	0		0		1(16.7)	1[0.1]	1(16.7)	1[0.1]
Injection site swelling	0		0		0		0		1(25.0)	1[0.2]	1(16.7)	1[0.1]	1(16.7)	1[0.1]
Injection site urticaria	0		0		0		0		1(25.0)	1[0.2]	1(16.7)	1[0.1]	1(16.7)	1[0.1]
Investigations	0		0		0		1(100.0)	2[1.2]	1(25.0)	4[0.9]	2(33.3)	6[0.8]	2(33.3)	6[0.8]
Prothrombin fragment 1.2 increased	0		0		0		1(100.0)	2[1.2]	1(25.0)	2[0.4]	2(33.3)	4[0.5]	2(33.3)	4[0.5]
Fibrin D dimer increased	0		0		0		0		1(25.0)	2[0.4]	1(16.7)	2[0.3]	1(16.7)	2[0.3]

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, PPX: prophylaxis, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, PYE: patient years of exposure, OT: on-treatment. MedDRA 24.1.
All arms are included. Subjects where the country is recorded as Japan are included.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Arm 2-4 column.

7.7.7 Serious adverse events - overview - Japanese subjects - summary - HAwI+HBwI - OT - safety analysis set - trial 4311

	HAwI N (%) E [R]	HBwI N (%) E [R]	HAwI + HBwI N (%) E [R]	Total N (%) E [R]
N	1	6	7	7
PYE	0.9	7.1	8.0	8.0
Total events	0	2 (33.3) 2 [0.3]	2 (28.6) 2 [0.2]	2 (28.6) 2 [0.2]
Serious				
Yes	0	2 (33.3) 2 [0.3]	2 (28.6) 2 [0.2]	2 (28.6) 2 [0.2]
No	0	0	0	0
Severity				
Severe	0	2 (33.3) 2 [0.3]	2 (28.6) 2 [0.2]	2 (28.6) 2 [0.2]
Moderate	0	0	0	0
Mild	0	0	0	0
Relationship to trial product				
Probable	0	0	0	0
Possible	0	0	0	0
Unlikely	0	2 (33.3) 2 [0.3]	2 (28.6) 2 [0.2]	2 (28.6) 2 [0.2]
Outcome				
Fatal	0	0	0	0
Not Recovered	0	0	0	0
Recovered with sequelae	0	0	0	0
Recovering	0	0	0	0
Recovered	0	2 (33.3) 2 [0.3]	2 (28.6) 2 [0.2]	2 (28.6) 2 [0.2]
Unknown	0	0	0	0
Action taken to trial product				
Drug withdrawn	0	0	0	0
Drug interrupted	0	0	0	0
Dose reduced	0	0	0	0
Dose increased	0	0	0	0
Dose not changed	0	1 (16.7) 1 [0.1]	1 (14.3) 1 [0.1]	1 (14.3) 1 [0.1]
Unknown	0	0	0	0
N/A	0	1 (16.7) 1 [0.1]	1 (14.3) 1 [0.1]	1 (14.3) 1 [0.1]

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure, OT: on-treatment.
All arms are included. Subjects where the country is recorded as Japan are included.

7.7.8 Serious adverse events - by system organ class and preferred term - Japanese subjects - summary - HAwI+HBwI - OT - safety analysis set - trial 4311

	HA			HAwI			HBwI			HAwI + HBwI			Total		
	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]
N in SAS	0			1			6			7			7		
N in SAS and ADS	0			1			6			7			7		
PYE	0			0.9			7.1			8.0			8.0		
Total events	0			0			2	(33.3)	2[0.3]	2	(28.6)	2[0.2]	2	(28.6)	2[0.2]
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0			0			2	(33.3)	2[0.3]	2	(28.6)	2[0.2]	2	(28.6)	2[0.2]
Haemarthrosis	0			0			1	(16.7)	1[0.1]	1	(14.3)	1[0.1]	1	(14.3)	1[0.1]
Muscle haemorrhage	0			0			1	(16.7)	1[0.1]	1	(14.3)	1[0.1]	1	(14.3)	1[0.1]

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, PYE: patient years of exposure, OT: on-treatment. MedDRA 24.1.
All arms are included. Subjects where the country is recorded as Japan are included.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Arm 2-4 column.

7.7.9 Injection site reactions - MedDRA search - by system organ class and preferred term - Japanese subjects - summary - HAwI+HBwI - OT - safety analysis set - trial 4311

	HAwI N (%) E [R]	HBwI N (%) E [R]	Total N (%) E [R]
N in SAS	1	6	7
N in SAS and ADS	1	6	7
PYE	0.9	7.1	8.0
Total events	0	4(66.7) 4[0.6]	4(57.1) 4[0.5]
General disorders and administration site conditions	0	4(66.7) 4[0.6]	4(57.1) 4[0.5]
Injection site haemorrhage	0	1(16.7) 1[0.1]	1(14.3) 1[0.1]
Injection site reaction	0	1(16.7) 1[0.1]	1(14.3) 1[0.1]
Injection site swelling	0	1(16.7) 1[0.1]	1(14.3) 1[0.1]
Injection site urticaria	0	1(16.7) 1[0.1]	1(14.3) 1[0.1]

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OT: on-treatment, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1.
All arms are included. Subjects where the country is recorded as Japan are included.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Total column.

7.7.10 Adverse events - by system organ class and preferred term - Japanese subjects - summary - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	No PPX		Concizumab PPX													
	Arm 1		Arm 1		Arm 2		Arm 3		Arm 4		Arm 2-4		Total	
	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]
N in SAS	1		0		1		1		4		6		6	
N in SAS and ADS	1		0		1		1		3		5		5	
PYE	0.3		0		1.1		1.2		2.8		5.1		5.1	
Total events	0		0		1(100.0)	2[1.9]	1(100.0)	7[5.7]	2(66.7)	9[3.2]	4(80.0)	18[3.5]	4(80.0)	18[3.5]
General disorders and administration site conditions	0		0		1(100.0)	1[0.9]	1(100.0)	1[0.8]	2(66.7)	2[0.7]	4(80.0)	4[0.8]	4(80.0)	4[0.8]
Injection site reaction	0		0		1(100.0)	1[0.9]	0		0		1(20.0)	1[0.2]	1(20.0)	1[0.2]
Injection site swelling	0		0		0		0		1(33.3)	1[0.4]	1(20.0)	1[0.2]	1(20.0)	1[0.2]
Injection site urticaria	0		0		0		0		1(33.3)	1[0.4]	1(20.0)	1[0.2]	1(20.0)	1[0.2]
Vaccination site pain	0		0		0		1(100.0)	1[0.8]	0		1(20.0)	1[0.2]	1(20.0)	1[0.2]
Injury, poisoning and procedural complications	0		0		0		1(100.0)	1[0.8]	1(33.3)	2[0.7]	2(40.0)	3[0.6]	2(40.0)	3[0.6]
Vaccination complication	0		0		0		1(100.0)	1[0.8]	1(33.3)	2[0.7]	2(40.0)	3[0.6]	2(40.0)	3[0.6]
Investigations	0		0		0		1(100.0)	1[0.8]	1(33.3)	2[0.7]	2(40.0)	3[0.6]	2(40.0)	3[0.6]
Prothrombin fragment 1.2 increased	0		0		0		1(100.0)	1[0.8]	1(33.3)	1[0.4]	2(40.0)	2[0.4]	2(40.0)	2[0.4]
Fibrin D dimer increased	0		0		0		0		1(33.3)	1[0.4]	1(20.0)	1[0.2]	1(20.0)	1[0.2]
Skin and subcutaneous tissue disorders	0		0		0		1(100.0)	1[0.8]	1(33.3)	2[0.7]	2(40.0)	3[0.6]	2(40.0)	3[0.6]
Dermatitis contact	0		0		0		0		1(33.3)	1[0.4]	1(20.0)	1[0.2]	1(20.0)	1[0.2]
Dry skin	0		0		0		1(100.0)	1[0.8]	0		1(20.0)	1[0.2]	1(20.0)	1[0.2]

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, PPX: prophylaxis, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, PYE: patient years of exposure, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen. MedDRA 24.1.
All arms are included. Subjects where the country is recorded as Japan are included. For trial 4311, the on-treatment excluding data on initial regimen (OTexIR) analysis data set is used. This includes on-demand patients as well.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Arm 2-4 column.

Adverse events - by system organ class and preferred term - Japanese subjects - summary - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	No PPX		Concizumab PPX											
	Arm 1		Arm 1		Arm 2		Arm 3		Arm 4		Arm 2-4		Total	
	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]
Eczema	0		0		0		0		1(33.3)	1[0.4]	1(20.0)	1[0.2]	1(20.0)	1[0.2]
Infections and infestations	0		0		1(100.0)	1[0.9]	1(100.0)	1[0.8]	0		2(40.0)	2[0.4]	2(40.0)	2[0.4]
Periodontitis	0		0		0		1(100.0)	1[0.8]	0		1(20.0)	1[0.2]	1(20.0)	1[0.2]
Upper respiratory tract infection	0		0		1(100.0)	1[0.9]	0		0		1(20.0)	1[0.2]	1(20.0)	1[0.2]
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0		0		0		1(100.0)	1[0.8]	1(33.3)	1[0.4]	2(40.0)	2[0.4]	2(40.0)	2[0.4]
Myalgia	0		0		0		0		1(33.3)	1[0.4]	1(20.0)	1[0.2]	1(20.0)	1[0.2]
Periarthritis	0		0		0		1(100.0)	1[0.8]	0		1(20.0)	1[0.2]	1(20.0)	1[0.2]
Gastrointestinal disorders	0		0		0		1(100.0)	1[0.8]	0		1(20.0)	1[0.2]	1(20.0)	1[0.2]
Gastric polyps	0		0		0		1(100.0)	1[0.8]	0		1(20.0)	1[0.2]	1(20.0)	1[0.2]

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, PPX: prophylaxis, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, PYE: patient years of exposure, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen. MedDRA 24.1.
All arms are included. Subjects where the country is recorded as Japan are included. For trial 4311, the on-treatment excluding data on initial regimen (OTexIR) analysis data set is used. This includes on-demand patients as well.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Arm 2-4 column.

7.7.11 Adverse events - by system organ class and preferred term - by haemophilia type - Japanese subjects - summary - HAwI and HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	Concizumab (arms 1-4)					
	HAwI			HBwI		
	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]
N in SAS	1			4		
N in SAS and ADS	1			4		
PYE	0.5			4.6		
Total events	0			4	(100.0)	18[3.9]
General disorders and administration site conditions	0			4	(100.0)	4[0.9]
Injection site reaction	0			1	(25.0)	1[0.2]
Injection site swelling	0			1	(25.0)	1[0.2]
Injection site urticaria	0			1	(25.0)	1[0.2]
Vaccination site pain	0			1	(25.0)	1[0.2]
Injury, poisoning and procedural complications	0			2	(50.0)	3[0.7]
Vaccination complication	0			2	(50.0)	3[0.7]
Investigations	0			2	(50.0)	3[0.7]
Prothrombin fragment 1.2 increased	0			2	(50.0)	2[0.4]
Fibrin D dimer increased	0			1	(25.0)	1[0.2]
Skin and subcutaneous tissue disorders	0			2	(50.0)	3[0.7]
Dermatitis contact	0			1	(25.0)	1[0.2]
Dry skin	0			1	(25.0)	1[0.2]
Eczema	0			1	(25.0)	1[0.2]
Infections and infestations	0			2	(50.0)	2[0.4]
Periodontitis	0			1	(25.0)	1[0.2]
Upper respiratory tract infection	0			1	(25.0)	1[0.2]
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0			2	(50.0)	2[0.4]
Myalgia	0			1	(25.0)	1[0.2]
Periarthritis	0			1	(25.0)	1[0.2]

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, PYE: patient years of exposure, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that on-demand data are excluded. Adverse events on concizumab are included. Subjects where the country is recorded as Japan are included. For trial 4311, the on-treatment excluding data on initial regimen (OTexIR) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for HBwI column.

Adverse events - by system organ class and preferred term - by haemophilia type - Japanese subjects - summary - HAwI and HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	Concizumab (arms 1-4)					
	HAwI			HBwI		
	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]
Gastrointestinal disorders	0			1	(25.0)	1[0.2]
Gastric polyps	0			1	(25.0)	1[0.2]

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, PYE: patient years of exposure, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that on-demand data are excluded. Adverse events on concizumab are included. Subjects where the country is recorded as Japan are included. For trial 4311, the on-treatment excluding data on initial regimen (OTexIR) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for HBwI column.

7.7.12 Adverse events - by system organ class and preferred term - by age group - Japanese subjects - summary - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	Concizumab (arms 1-4)					
	Adolescents			Adults		
	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]
N in SAS	1			4		
N in SAS and ADS	1			4		
PYE	1.1			4.0		
Total events	1	(100.0)	2[1.8]	3	(75.0)	16[4.0]
General disorders and administration site conditions	1	(100.0)	1[0.9]	3	(75.0)	3[0.8]
Injection site reaction	0			1	(25.0)	1[0.3]
Injection site swelling	0			1	(25.0)	1[0.3]
Vaccination site pain	0			1	(25.0)	1[0.3]
Injection site urticaria	1	(100.0)	1[0.9]	0		
Injury, poisoning and procedural complications	0			2	(50.0)	3[0.8]
Vaccination complication	0			2	(50.0)	3[0.8]
Investigations	0			2	(50.0)	3[0.8]
Prothrombin fragment 1.2 increased	0			2	(50.0)	2[0.5]
Fibrin D dimer increased	0			1	(25.0)	1[0.3]
Skin and subcutaneous tissue disorders	0			2	(50.0)	3[0.8]
Dermatitis contact	0			1	(25.0)	1[0.3]
Dry skin	0			1	(25.0)	1[0.3]
Eczema	0			1	(25.0)	1[0.3]
Infections and infestations	0			2	(50.0)	2[0.5]
Periodontitis	0			1	(25.0)	1[0.3]
Upper respiratory tract infection	0			1	(25.0)	1[0.3]
Gastrointestinal disorders	0			1	(25.0)	1[0.3]
Gastric polyps	0			1	(25.0)	1[0.3]

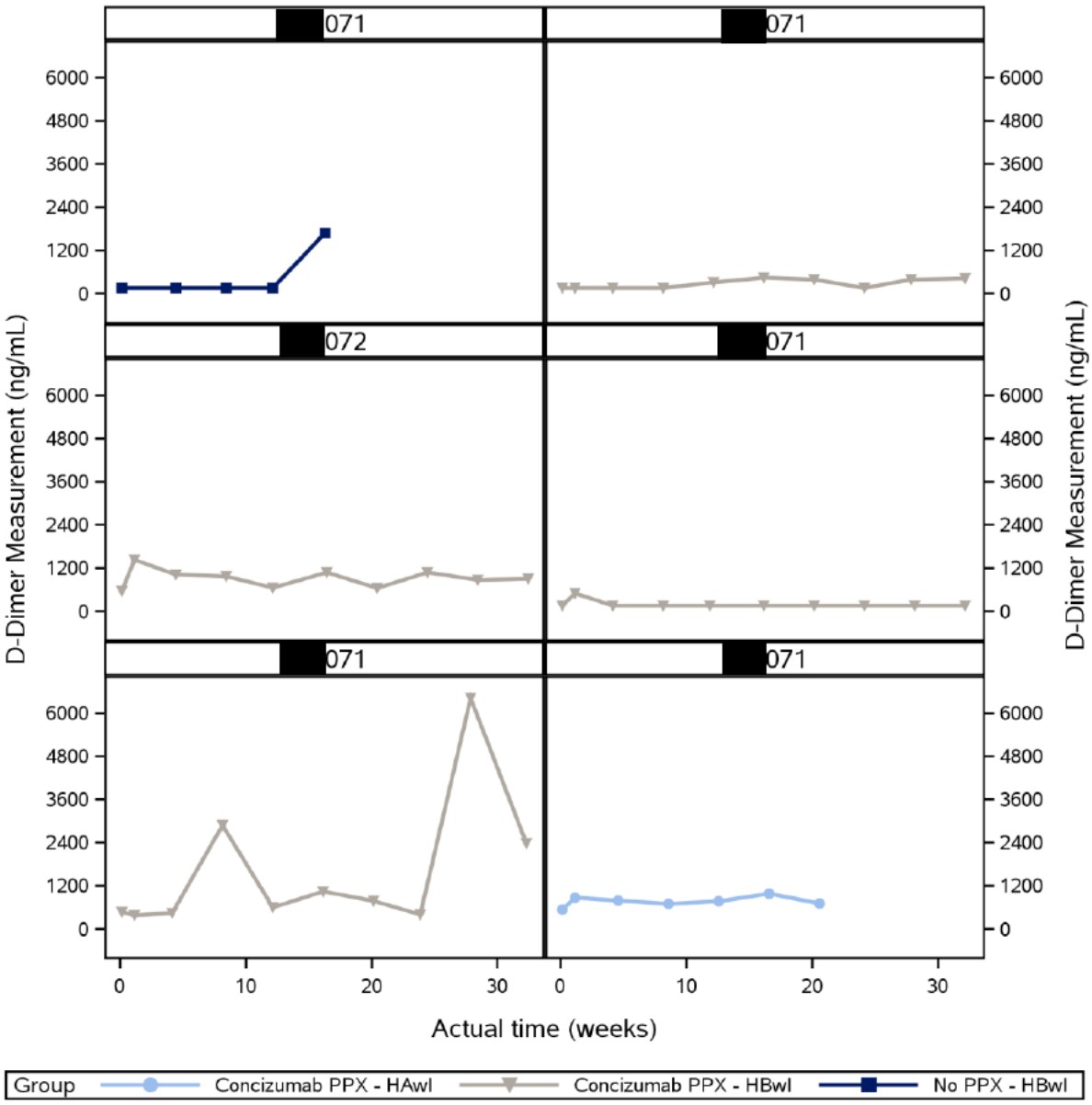
HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, PYE: patient years of exposure, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that on-demand data are excluded. Adverse events on concizumab are included. Subjects where the country is recorded as Japan are included. For trial 4311, the on-treatment excluding data on initial regimen (OTexIR) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Adults column.

Adverse events - by system organ class and preferred term - by age group - Japanese subjects - summary - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311

	Concizumab (arms 1-4)					
	Adolescents			Adults		
	N	(%)	E [R]	N	(%)	E [R]
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1	(100.0)	1 [0.9]	1	(25.0)	1 [0.3]
Periarthritis	0			1	(25.0)	1 [0.3]
Myalgia	1	(100.0)	1 [0.9]	0		

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, N: number of subjects, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, SAS: safety analysis set, ADS: analysis data set, PYE: patient years of exposure, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen. MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that on-demand data are excluded. Adverse events on concizumab are included. Subjects where the country is recorded as Japan are included. For trial 4311, the on-treatment excluding data on initial regimen (OTexIR) analysis data set is used.
Table is sorted by system organ class and then by preferred term within system organ class, by descending frequency of number of subjects for Adults column.

7.7.13 Coagulation - D-dimer - Japanese subjects - individual profiles - panel plot - HAwI+HBwI - OTexIR - safety analysis set - trial 4311



HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, PPX: prophylaxis.
All arms are included. Subjects where the country is recorded as Japan are included. The on-treatment excluding data on initial regimen (OTexIR) analysis data set is used. This includes on-demand patients as well.

nn7415/nn7415-summary/safety_fda_nda_20220527_er
27MAY2022:16:39:21 - f-coagpanelddim-jp-4311-ot.sas/f-coagpanelddim-jp-4311-ot.png

7.7.14 Concizumab exposure - Japanese subjects - listing - HAwI+HBwI - safety analysis set - trial 4311

Trial Id/ Subject ID	Age/ BMI/ Race	Haemophilia Type	Treatment	Patient years of exposure
NN7415-4311/ [redacted]071	3[redacted].0/ 21.5/ Asian	HBwI	No PPX	0.3
NN7415-4311/ [redacted]071	4[redacted].0/ 19.9/ Asian	HBwI	Concizumab	1.5
NN7415-4311/ [redacted]072	4[redacted].0/ 22.5/ Asian	HBwI	Concizumab	1.5
NN7415-4311/ [redacted]071	1[redacted].0/ 21.7/ Asian	HBwI	Concizumab	0.3
NN7415-4311/ [redacted]071	1[redacted].0/ 20.5/ Asian	HBwI	Concizumab	1.4
NN7415-4311/ [redacted]071	3[redacted].0/ 24.0/ Asian	HAwI	Concizumab	0.7
NN7415-4311/ [redacted]071	3[redacted].0/ 27.9/ Asian	HBwI	Concizumab	1.4

7.7.15 Adverse events - Japanese subjects - listing - HAwI+HBwI - OT - safety analysis set - trial 4311

Trial ID/Subject ID/Age/Arm/BMI/Race/Haemophilia type

AE no.	Duration (Days)	SOC/ PT/ Reported term	Serious	Severity/ Relationship	Action/ Outcome
4311/[redacted]071/4[redacted].0/CONCIZUMAB PPX/19.9/Asian/HBwI					
1	30	Skin and subcutaneous tissue disorders/ Dermatitis contact/ DERMATITIS CONTACT(TAPE)	No	Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered
2	102	Investigations/ Prothrombin fragment 1.2 increased/ PROTHROMBIN FRAGMENT1.2 INCREASED	No	Moderate/ Probable	Dose not changed/ Recovered
3	8	Ear and labyrinth disorders/ Deafness/ LOW FREQUENCY DEAFNESS	No	Moderate/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered
5	15	Musculoskeletal and connective tissue disorders/ Haemarthrosis/ LEFT KNEE JOINT HAEMORRHAGE	Yes	Severe/ Unlikely	N/A/ Recovered
4	32	Investigations/ Fibrin D dimer increased/ D-DIMER INCREASED	No	Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered
6	53	Skin and subcutaneous tissue disorders/ Dermatitis contact/ DERMATITIS CONTACT(TAPE)	No	Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered
7	.	Investigations/ Prothrombin fragment 1.2 increased/ PROTHROMBIN FRAGMENT1.2 INCREASED	No	Mild/ Probable	Dose not changed/ Not Recovered
8	2	General disorders and administration site conditions/ Injection site swelling/ INJECTION SITE SWELLING	No	Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered
9	.	Investigations/ Fibrin D dimer increased/ D-DIMER INCREASED	No	Mild/ Probable	Dose not changed/ Not Recovered
10	61	Skin and subcutaneous tissue disorders/ Eczema/ ECZEMA IN THE OUTER EAR	No	Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered
11	2	Injury, poisoning and procedural complications/ Vaccination complication/ FEVER POST COVID-19 VACCINE	No	Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OT: on-treatment, BMI: body mass index, AE: adverse event, SOC: system organ class, PT: preferred term. MedDRA 24.1.
All arms are included.

Adverse events - Japanese subjects - listing - HAwI+HBwI - OT - safety analysis set - trial 4311

AE no.	Duration (Days)	SOC/ PT/ Reported term	Serious	Severity/ Relationship	Action/ Outcome
Trial ID/Subject ID/Age/Arm/BMI/Race/Haemophilia type					
12	2	Injury, poisoning and procedural complications/ Vaccination complication/ MALAISE POST COVID-19 VACCINE	No	Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered
4311/[redacted]072/4[redacted].0/CONCIZUMAB PPX/22.5/Asian/HBwI					
1	133	Infections and infestations/ Pulpitis dental/ ACUTE SUPPURATIVE PULPITIS DENTAL	No	Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered
3	141	Investigations/ Prothrombin fragment 1.2 increased/ PROTHROMBIN FRAGMENT INCREASED	No	Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered
6	.	Investigations/ Prothrombin fragment 1.2 increased/ PROTHROMBIN FRAGMENT INCREASED	No	Mild/ Probable	Dose not changed/ Not Recovered
9	.	Gastrointestinal disorders/ Gastric polyps/ GASTRIC POLYPS	No	Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Not Recovered
7	36	Musculoskeletal and connective tissue disorders/ Periarthritis/ PERIARTHRITIS OF THE LEFT SHOULDER	No	Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered
8	.	Infections and infestations/ Periodontitis/ PERIAPICAL PERIODONTITIS	No	Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Not Recovered
11	3	Injury, poisoning and procedural complications/ Vaccination complication/ FEVER POST COVID-19 VACCINE	No	Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered
10	3	General disorders and administration site conditions/ Vaccination site pain/ VACCINATION SITE PAIN POST COVID-19 VACCINE	No	Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered
12	.	Skin and subcutaneous tissue disorders/ Dry skin/ DRY SKIN	No	Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Not Recovered
4311/[redacted]071/1[redacted].0/CONCIZUMAB PPX/21.7/Asian/HBwI					

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OT: on-treatment, BMI: body mass index, AE: adverse event, SOC: system organ class, PT: preferred term. MedDRA 24.1.
All arms are included.

Adverse events - Japanese subjects - listing - HAwI+HBwI - OT - safety analysis set - trial 4311

AE no.	Duration (Days)	SOC/ PT/ Reported term	Serious	Severity/ Relationship	Action/ Outcome
Trial ID/Subject ID/Age/Arm/BMI/Race/Haemophilia type					
1	6	Musculoskeletal and connective tissue disorders/ Muscle haemorrhage/ INTRAMUSCULAR BLEEDING OF THE RIGHT HIP	Yes	Severe/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered
2	6	Infections and infestations/ Pharyngitis/ PHARYNGITIS	No	Moderate/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered
7	35	Musculoskeletal and connective tissue disorders/ Pain in extremity/ PAIN IN THE UPPER RIGHT ARM	No	Moderate/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered
6	35	General disorders and administration site conditions/ Peripheral swelling/ SWELLING IN THE UPPER RIGHT ARM	No	Moderate/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered
5	2	Skin and subcutaneous tissue disorders/ Rash/ SKIN ERUPTION(RIGHT ARM)	No	Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered
3	33	General disorders and administration site conditions/ Injection site haemorrhage/ INJECTION SITE BLEEDING ON RIGHT ABDOMEN	No	Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered
4311/[redacted]071/1[redacted].0/CONCIZUMAB PPX/20.5/Asian/HBwI					
1	6	Infections and infestations/ Nasopharyngitis/ COMMON COLD	No	Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered
2	22	Musculoskeletal and connective tissue disorders/ Synovial cyst/ GANGLION	No	Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered
3	34	Musculoskeletal and connective tissue disorders/ Arthralgia/ PAIN IN LT SHOULDER	No	Mild/ Unlikely	N/A/ Recovered
6	2	Musculoskeletal and connective tissue disorders/ Myalgia/ MUSCLE PAIN	No	Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered
7	1	General disorders and administration site conditions/ Injection site urticaria/ INJECTION SITE URTICARIA	No	Mild/ Possible	Dose not changed/ Recovered

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OT: on-treatment, BMI: body mass index, AE: adverse event, SOC: system organ class, PT: preferred term. MedDRA 24.1.
All arms are included.

Adverse events - Japanese subjects - listing - HAwI+HBwI - OT - safety analysis set - trial 4311

AE no.	Duration (Days)	SOC/ PT/ Reported term	Serious	Severity/ Relationship	Action/ Outcome
Trial ID/Subject ID/Age/Arm/BMI/Race/Haemophilia type					
4311/[redacted]071/3[redacted].0/CONCIZUMAB PPX/27.9/Asian/HBwI					
1	29	General disorders and administration site conditions/ Injection site reaction/ INJECTION SITE PURPURA RIGHT LOWER ABDOMEN	No	Mild/ Probable	Dose not changed/ Recovered
2	17	Infections and infestations/ Upper respiratory tract infection/ ACUTE UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	No	Mild/ Unlikely	Dose not changed/ Recovered

HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OT: on-treatment, BMI: body mass index, AE: adverse event, SOC: system organ class, PT: preferred term. MedDRA 24.1.
All arms are included.

コンシズマブ（遺伝子組換え）

2.7.4.7. 付録
8. 実施中の試験における重篤な有害事象、特に注目すべき有害事象及び治験薬投与の中止に至った有害事象の叙述

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

Introduction

This appendix contains narratives for deaths, other serious adverse events (SAEs), adverse events of special interest (AESIs) and adverse events leading to permanent discontinuation of trial product in ongoing clinical trials with concizumab (trial 4311 in haemophilia A and B with inhibitors [from the code break date of 02 February 2022 and until 10 Mar 2022] and trial 4307 in haemophilia A and B without inhibitors) with a cut-off of 10 March 2022.

- For trial 4311, 2 non-fatal SAEs were reported from the code break date and up until the application cut-off date. However, the narratives included represent all deaths, other SAEs and AESIs reported up until the application cut-off date (10 March 2022).
- Note, that narratives are not available for patients in trial 4311 and 4307 who permanently discontinued trial product or withdrew from the trial due to reasons other than AEs. The electronic case report forms (eCRFs) for patients who permanently discontinued trial product or withdrew from trial 4311 (between 02 February and 10 March 2022) and trial 4307 can be accessed under the clinical trials (4307 [M5.3.5.1] and Trial 4311 [M5.3.5.1], respectively).

Narratives on serious adverse events were extracted from the ARGUS safety database (Global Safety, Novo Nordisk). Adverse events leading to permanent discontinuation of trial product were all serious, thus, narratives for these patients are already included in the narratives from the ARGUS safety database.

If a case belongs to multiple categories, the case is bookmarked under all the categories to which it belongs. Overviews of narratives by trial and subject are provided below.

Trial 4311 (HAwI and HBwI, phase 3)[a]

Subject ID	Case number	Reason(s) for narrative	Preferred term	Treatment group
[redacted]072	893429	SAE	Retroperitoneal haematoma	Concizumab PPX
[redacted]072	894154	SAE	Femoral neck fracture	Concizumab PPX

Notes: [a] reported after the code break date (02 February 2022)

Abbreviations: AE: adverse event; HAwI: haemophilia A with inhibitors; HBwI: haemophilia B with inhibitors; PT: preferred term; PPX: prophylaxis; SAE: serious adverse event

Trial 4307 (HA and HB, phase 3)

Subject ID	Case number	Reason(s) for narrative	Preferred term	Treatment group
[redacted]181	861983	SAE	Arthropathy	Screening (not exposed prior to SAE)
[redacted]081	785451	SAE Trial product discontinuation	Dizziness	Concizumab PPX
[redacted]081	773761	SAE	Cholecystitis	Concizumab PPX (patient was not on concizumab PPX at event onset)
[redacted]082	765105	SAE	Viral pericarditis	Concizumab PPX (patient was not on concizumab PPX at event onset)
[redacted]082	818707	SAE SUSAR Trial product discontinuation	Intra-abdominal haemorrhage	Concizumab PPX
[redacted]181	846949 [a]	SAE Death	Intra-abdominal haemorrhage	Concizumab PPX
[redacted]181	846949 [a]	SAE Death SUSAR	Intra-abdominal haemorrhage	Concizumab PPX
[redacted]081	704894	SAE	Hemiparesis	Concizumab PPX
[redacted]081	704894	SAE	Pneumonia	Concizumab PPX
[redacted]081	704894	SAE Trial product discontinuation	Craniocerebral injury	Concizumab PPX
[redacted]082	711984	SAE SUSAR AE of special interest Trial product discontinuation	Acute myocardial infarction	Concizumab PPX
[redacted]081	880682	SAE	Abdominal injury	Concizumab PPX
[redacted]082	883055	SAE	Post procedural haematoma	Concizumab PPX
[redacted]082	882118	SAE Trial product discontinuation	Atrial fibrillation	Concizumab PPX
[redacted]081	717844	SAE SUSAR AE of special interest Trial product discontinuation	Deep vein thrombosis	Concizumab PPX
[redacted]081	717844	SAE SUSAR AE of special interest Trial product discontinuation	Pulmonary embolism	Concizumab PPX
[redacted]081	717844	SAE SUSAR AE of special interest Trial product discontinuation	Superficial vein thrombosis	Concizumab PPX
[redacted]082	867260	SAE	COVID-19	Concizumab PPX
[redacted]082	892877	SAE	Retroperitoneal haemorrhage	Concizumab PPX
[redacted]082	874910	SAE	Hepatic failure	No PPX
[redacted]082	884239	SAE	Ascites	No PPX
[redacted]082	884239	SAE	COVID-19	No PPX
[redacted]082	884239	SAE	Renal failure	No PPX

Notes: [a] Case number 846949 is listed twice, however, only 1 event of intra-abdominal haemorrhage was reported.

Abbreviations: AE: adverse event; HA: haemophilia A without inhibitors; HB: haemophilia B without inhibitors; PT: preferred term; PPX: prophylaxis; SAE: serious adverse event

コンシズマブ（遺伝子組換え）

2.7.5 臨床的有効性

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

2.7.5.1 参考文献

参考文献は、Module 2.5、Module 2.7.1、Module 2.7.2、Module 2.7.3 及び Module 2.7.4 の参考文献の項にそれぞれ示した。