



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 986 574**

⑮ Int. Cl.:

**A61K 38/36** (2006.01)

**A61K 38/37** (2006.01)

**A61P 7/04** (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑥ Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.07.2018 PCT/US2018/041320**

⑦ Fecha y número de publicación internacional: **10.01.2019 WO19010497**

⑨ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.07.2018 E 18746458 (1)**

⑩ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.05.2024 EP 3648788**

---

⑪ Título: **Tratamiento de hemorragia gastrointestinal en pacientes con enfermedad de von willebrand grave mediante la administración de vwf recombinante**

⑩ Prioridad:

**07.07.2017 US 201762530027 P**

⑪ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**12.11.2024**

⑬ Titular/es:

**TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED (100.0%)**  
**1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku**  
**Osaka-shi, Osaka, JP**

⑭ Inventor/es:

**CHAPMAN, MIRANDA;**  
**EWENSTEIN, BRUCE y**  
**PLODER, BETTINA**

⑮ Agente/Representante:

**BERTRÁN VALLS, Silvia**

**ES 2 986 574 T3**

---

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Tratamiento de hemorragia gastrointestinal en pacientes con enfermedad de von Willebrand grave mediante la administración de vWF recombinante

5 Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

La presente solicitud reivindica prioridad a la solicitud de patente provisional estadounidense núm. 62/530.027, presentada el 7 de julio de 2017.

10 Antecedentes de la invención

Las enfermedades de coagulación, tales como la enfermedad de von Willebrand (VWD), generalmente son causadas por una deficiencia en la cascada de coagulación. La enfermedad de von Willebrand (VWD) se refiere al grupo de enfermedades causadas por una deficiencia del factor de von Willebrand. El factor de von Willebrand ayuda a que las plaquetas se agrupen y se adhieran a la pared de los vasos sanguíneos, lo que es necesario para la coagulación sanguínea normal.

20 La enfermedad de von Willebrand (VWD) es el trastorno hemorrágico hereditario más común, con una tasa de prevalencia estimada del 1 % (Veyradier A, et ál., Medicine (Baltimore). 2016, 95(11):e3038). Sin embargo, al excluir las formas más leves de la enfermedad, solo aproximadamente 1/10 000 pacientes realmente requieren tratamiento. El tratamiento actual para estas coagulopatías incluye una terapia de reemplazo que usa preparaciones farmacéuticas que comprenden el factor de coagulación normal.

25 El VWF es una glicoproteína que circula en el plasma como una serie de multímeros con un tamaño que varía de aproximadamente 500 a 20 000 kD. Se ha clonado la longitud completa del ADNc del VWF; el polipéptido corresponde a los residuos de aminoácidos 23 a 764 del prepro-VWF de longitud completa (Eikenboom et ál (1995) Haemophilia 1, 77-90). Las formas multiméricas de VWF están compuestas por subunidades de polipéptidos de 250 kD enlazadas mediante enlaces disulfuro. El VWF media la adhesión inicial de las plaquetas al subendotelio de la pared de los vasos dañados, donde los multímeros más grandes presentan actividad hemostática mejorada. El VWF multimerizado se une a la glucoproteína Gp1ba de la superficie de las plaquetas, a través de una interacción en el dominio A1 de VWF, lo que facilita la adhesión de las plaquetas. Otros sitios en el VWF median la unión a la pared de los vasos sanguíneos. Por lo tanto, el VWF forma un puente entre la plaqueta y la pared del vaso que es esencial para la adhesión de las plaquetas y la hemostasia primaria en condiciones de tensión de corte elevada. Normalmente, las células endoteliales secretan grandes formas poliméricas del VWF, y las formas del VWF que tienen un peso molecular bajo surgen de la escisión proteolítica. Los multímeros con masas moleculares excepcionalmente grandes se almacenan en cuerpos de Weibel-Pallade de las células endoteliales y se liberan tras la estimulación mediante agonistas tales como trombina e histamina.

40 Para los pacientes con VWD, se recomienda que sean tratados con reemplazo del factor de von Willebrand (VWF) dada la necesidad de hemostasia prolongada, particularmente, en cirugías mayores (Mannucci PM y Franchini M., Haemophilia, 2017, 23(2):182-187; National Institutes of Health. National Heart, Lung, y Blood Institute. The Diagnosis, Evaluation, and Management of von Willebrand Disease NIH publicación núm. 08-5832; diciembre de 2007). Las terapias de VWF derivadas del plasma contienen el factor VIII (FVIII) y tienen potencial de acumulación de FVIII con la repetición de las dosis. VONVENDI® (factor de von Willebrand [recombinante], Shire, Westlake Village, CA) es el primer y único concentrado de VWF recombinante (rVWF) (Turecek PL, et ál. Hamostaseologie. 2009;29(supl 1):532-38; Mannucci PM, et ál. Blood, 2013;122(5):648-657; Gill JC, et ál. Blood, 2015;126(17):2038-2046).

50 Los eventos de hemorragia gastrointestinal (GI) se producen hasta en el 20 % de los pacientes con la enfermedad de von Willebrand (VWD) y se han observado en asociación con lesiones angiodisplásicas en 2 %-4 % de los pacientes con VWD. Las hemorragias GI están estrechamente asociadas con la ausencia de multímeros muy grandes (ULM) y de peso molecular superior del factor de von Willebrand (VWF), que se observan con mayor frecuencia en pacientes con VWD tipo 2A y tipo 3. Usualmente, se necesitan dosis más altas y duraciones más largas de la terapia con concentrados de reemplazo de VWF derivado de plasma para resolver las hemorragias GI en comparación con hemorragias en otros sitios, y aun así el tratamiento puede no tener éxito.

Breve compendio de la invención

60 La presente invención proporciona un factor de von Willebrand recombinante (rVWF) para su uso en un método para tratar la hemorragia gastrointestinal menor o hemorragia gastrointestinal moderada en un sujeto con enfermedad de von Willebrand (VWD) grave, que comprende administrar al sujeto al menos una dosis del rVWF que varía de aproximadamente 40 UI/kg a aproximadamente 60 UI/kg, en donde la primera dosis comprende, además, el Factor VIII recombinante (rFVIII).

En algunas realizaciones, la relación de rVWF con respecto a FVIII es de 1.5:0.8. En algunas realizaciones, la relación de rVWF con respecto a FVIII es de 1.3:1. En algunas realizaciones, la relación de rVWF con respecto a FVIII es de 1.1:0.8. En algunas realizaciones, la relación de rVWF con respecto a FVIII es de 1.5:1. En algunas realizaciones, la relación de rVWF con respecto a FVIII es de 1.1:1.2.

- 5 En algunas realizaciones, el rVWF se administra cada 8 a 12 horas.
- 10 Se administra rVWF, 40-60 UI/kg de dicho rVWF, y en donde dicha hemorragia gastrointestinal es una hemorragia gastrointestinal menor o moderada.
- 15 En algunas realizaciones, el rVWF se administra cada 8 a 12 horas durante 3 días a 7 días.
- 20 En algunas realizaciones, se administra el rVWF, 40-60 UI/kg de dicho rVWF, cada 8 a 12 horas durante 3 días a 7 días, en donde dicha hemorragia gastrointestinal es una hemorragia gastrointestinal menor o moderada.
- 25 En algunas realizaciones, el sujeto tiene VWD tipo 3. En algunas realizaciones, el sujeto tiene VWD tipo 1. En algunas realizaciones, el sujeto tiene VWD tipo 2.
- 30 En algunas realizaciones, el sujeto ha sido tratado por al menos 1 evento de hemorragia dentro de los 12 meses previos. En algunas realizaciones, el sujeto ha sido tratado por más de 1 evento de hemorragia dentro de los 12 meses previos.
- 35 Otros objetivos, ventajas y realizaciones de la invención serán evidentes a partir de la descripción detallada que se encuentra a continuación.
- 40 Breve descripción de las figuras
- 45 La FIGURA 1 muestra la eficacia hemostática de rVWF para el tratamiento de hemorragias GI. BE=evento hemorrágico; GI=gastrointestinal. 4 pacientes experimentaron un total de 6 hemorragias GI. Los BE menores o moderados se calificaron como "Buenos" si fueron necesarias 1-2 infusiones más que las estimadas para controlar ese episodio hemorrágico y no fue necesario ningún producto adicional que contenga VWF. Los BE mayores se calificaron como "Buenos" si fueron necesarias <1.5 infusiones más que las estimadas para controlar ese episodio hemorrágico y no fue necesario ningún producto adicional que contenga VWF. Los BE menores, moderados o mayores se calificaron como "Excelentes" si la cantidad real de infusiones fue menor o igual a la cantidad estimada necesaria para tratar el BE y no fue necesario ningún producto adicional que contenga VWF.
- 50 La FIGURA 2 muestra las secuencias de ácido nucleico y aminoácidos del VWF.
- 55 Descripción detallada de la invención
- 60 Introducción
- 65 La presente invención proporciona un factor de von Willebrand recombinante (rVWF) para su uso en un método para tratar la hemorragia gastrointestinal menor o hemorragia gastrointestinal moderada en un sujeto con enfermedad de von Willebrand (VWD) grave, que comprende administrar al sujeto al menos una dosis del rVWF que varía de aproximadamente 40 UI/kg a aproximadamente 60 UI/kg, en donde la primera dosis comprende, además, el Factor VIII recombinante (rFVIII).
- 70 Definiciones
- 75 Como se emplea en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el/la", incluyen los referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por lo tanto, por ejemplo, una referencia a "un anticuerpo" incluye múltiples de dichos anticuerpos y la referencia a una "célula hospedadora" incluye la referencia a una o más células hospedadoras y equivalentes de estas conocidas por los expertos en la técnica, y similares. Se observa además que las reivindicaciones pueden estar redactadas de forma que excluyan cualquier elemento opcional. De esta forma, se pretende que esta afirmación sea una base antecedente para el uso de terminología exclusiva tal como "meramente", "solamente" y similares con relación a la enumeración de elementos de las reivindicaciones o el uso de una limitación "negativa".
- 80 Antes de describir la invención en mayor detalle, debe entenderse que esta invención no se limita a las realizaciones particulares descritas, ya que evidentemente estas pueden variar. También se entenderá que la terminología utilizada en la presente tiene el fin de describir solamente realizaciones particulares y no se pretende que sea taxativa, dado que el alcance de la presente invención estará limitado solamente por las reivindicaciones adjuntas.
- 85 Como se emplea en el presente documento, "rVWF" refiere a VWF recombinante.

Como se emplea en el presente documento, "rFVIII" refiere a FVIII recombinante.

5 El término "recombinante", cuando se usa, por ejemplo, con referencia a una célula, ácido nucleico, proteína o vector, indica que la célula, ácido nucleico, proteína o vector ha sido modificado mediante la introducción de una proteína o ácido nucleico heterólogo, o mediante la alteración de una proteína o ácido nucleico natural, o que la célula deriva de una célula modificada de este modo. Por lo tanto, por ejemplo, las células recombinantes expresan genes que no se encuentran dentro de la forma natural (no recombinante) de la célula o expresan genes naturales que de lo contrario se expresan de forma anómala, se subexpresan o no se expresan en absoluto.

10 10 Como se emplea en el presente documento, "VWF recombinante" incluye el VWF obtenido mediante tecnología de ADN recombinante. En determinadas realizaciones, las proteínas de VWF de la invención pueden comprender una construcción, por ejemplo, preparada como en el documento WO 1986/06096 publicado el 23 de octubre de 1986 y la solicitud de patente estadounidense serie núm. 07/559,509, presentada el 23 de julio de 1990, a nombre de Ginsburg et ál.

15 20 El VWF en la presente invención puede incluir todas las formas posibles que incluyen las formas monoméricas y multiméricas. También debe entenderse que la presente invención abarca diferentes formas de VWF para su uso en combinación. Por ejemplo, el VWF de la presente invención puede incluir diferentes multímeros, diferentes derivados, y derivados biológicamente activos y derivados no biológicamente activos.

25 25 En el contexto de la presente invención, el VWF recombinante comprende cualquier miembro de la familia de VWF, por ejemplo, de un mamífero tal como un primate, ser humano, mono, conejo, cerdo, roedor, ratón, rata, hámster, jerbo, canino, felino, y derivados biológicamente activos de estos. También están comprendidas las proteínas de VWF variantes y mutantes que tienen actividad, ya que son fragmentos funcionales y proteínas de fusión de las proteínas de VWF. Asimismo, las proteínas de VWF de la invención pueden comprender además etiquetas que facilitan la purificación, la detección o ambas. El VWF descrito en la presente se puede modificar además con un resto terapéutico o imaginología adecuada con un resto *in vitro* o *in vivo*.

30 30 Como se emplea en el presente documento, "VWF derivado de plasma (pdVWF)" incluye todas las formas de la proteína que se encuentran en la sangre, incluido el VWF maduro obtenido de un mamífero que tiene la propiedad de estabilizar *in vivo*, por ejemplo, la unión, de al menos una molécula de FVIII.

35 35 El término "VWF altamente multimérico" o "VWF de alto peso molecular" se refiere a un VWF que comprende al menos 10 subunidades, o 12, 14, 16 subunidades, a aproximadamente 20, 22, 24 o 26 subunidades o más. El término "subunidad" se refiere a un monómero de VWF. Tal como se conoce en la técnica, generalmente son los dímeros de VWF los que se polimerizan para formar los multímeros de mayor orden (véase, Turecek et ál., *Semin. Thromb. Hemost.* 2010, 36(5): 510-521).

40 40 Como se emplea en el presente documento, el término "factor VIII" o "FVIII" se refiere a cualquier forma de la molécula del factor VIII con las características típicas del factor VIII de coagulación sanguínea, ya sea endógeno del paciente, derivado del plasma sanguíneo o producido a través del uso de técnicas de ADN recombinante, y que incluye todas las formas modificadas del factor VIII. El factor VIII (FVIII) existe de forma natural y en preparaciones terapéuticas como una distribución heterogénea de polipéptidos que surgen de un solo producto genético (véase, por ejemplo, Andersson et ál. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 83:2979-2983 (1986)). Los ejemplos comercialmente disponibles de preparaciones terapéuticas que contienen el factor VIII incluyen las que se comercializan con los nombres HEMOFIL M, ADVATE, y RECOMBINATE (disponibles en Baxter Healthcare Corporation, Deerfield, Ill., EE.UU.).

50 50 Como se emplea en el presente documento, "actividad de FVIII en el plasma" y "actividad de FVIII *in vivo*" se usan de forma indistinta. La actividad de FVIII *in vivo* medida mediante el uso de ensayos estándar puede ser actividad de FVIII endógeno, la actividad de FVIII administrado terapéuticamente (recombinante o derivado de plasma), o actividad de FVIII endógeno y administrado. De manera similar, "FVIII en el plasma" se refiere a FVIII endógeno o FVIII derivado del plasma o recombinante administrado.

55 60 Como se emplea en el presente documento, "enfermedad de von Willebrand" se refiere al grupo de enfermedades causadas por una deficiencia del factor de von Willebrand. El factor de von Willebrand ayuda a que las plaquetas se agrupen y se adhieran a la pared de los vasos sanguíneos, lo que es necesario para la coagulación sanguínea normal. Tal como se describe en la presente, existen varios tipos de enfermedad de von Willebrand que incluyen los tipos 1, 2A, 2B, 2M y 3.

65 Los términos "aislado", "purificado" o "biológicamente puro" se refieren a un material que es sustancialmente o esencialmente no contiene los compuestos que normalmente lo acompañan cuando se encuentra en su estado original. La pureza y homogeneidad se determinan típicamente mediante el uso de técnicas de química analítica, tales como electroforesis en gel de poliacrilamida o cromatografía líquida de alto rendimiento. El VWF la especie predominante presente en una preparación sustancialmente purificada. El término "purificado", en algunas

realizaciones, indica que un ácido nucleico o proteína producen esencialmente una banda en un gel electroforético. En otras realizaciones, significa que el ácido nucleico o la proteína es al menos 50 % puro, más preferentemente, al menos 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % puro o más. "Purificar" o "purificación", en otras realizaciones, significa retirar al menos un contaminante de la composición a purificar. En este sentido, la purificación no requiere que el compuesto purificado sea homogéneo, por ejemplo, 100 % puro.

5 Como se emplea en el presente documento "administrar" (y todos los equivalentes gramaticales) incluye la administración intravenosa, administración intramuscular, administración subcutánea, administración oral, administración como suppositorio, contacto tópico, administración intraperitoneal, intralesional o intranasal, o el 10 implante de un dispositivo de liberación lenta, por ejemplo, una minibomba osmótica, a un sujeto. La administración se realiza por cualquier vía, lo que incluye parenteral e intramucosa (por ejemplo, oral, nasal, vaginal, rectal o transdérmica). La administración parenteral incluye, por ejemplo, intravenosa, intramuscular, intraarteriolas, 15 intradérmica, subcutánea, intraperitoneal, intraventricular e intracraneal. Otros modos de administración incluyen, de modo no taxativo, el uso de formulaciones liposomales, infusión intravenosa, parches transdérmicos, etc.

15 15 Los términos "cantidad o dosis terapéuticamente eficaz", "cantidad o dosis terapéuticamente suficiente" o "cantidad o dosis eficaz o suficiente" se refieren a una dosis que produce los efectos terapéuticos para los que se administra. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un fármaco útil para el tratamiento de la hemofilia puede ser la cantidad con la que se pueda prevenir o aliviar uno o más síntomas asociados a la hemofilia. La dosis exacta 20 dependerá del propósito del tratamiento y será verificable por un experto en la técnica usando técnicas conocidas (véase, por ejemplo, Lieberman, *Pharmaceutical Dosage Forms* (vols. 1-3, 1992); Lloyd, *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding* (1999); Pickar, *Dosage Calculations* (1999); y Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 20.<sup>a</sup> Edición, 2003, Gennaro, Ed., Lippincott, Williams & Wilkins).

25 Como se emplean en el presente documento, los términos "paciente" y "sujeto" se usan de forma indiferente y se refieren a un mamífero (preferentemente, humano) que tiene una enfermedad o tiene el potencial de contraer una enfermedad.

30 Como se emplea en el presente documento, el término "aproximadamente" denota un intervalo aproximado de más o menos 10 % del valor indicado. Por ejemplo, la expresión "aproximadamente 20 %" comprende un intervalo de 18-22 %.

35 Como se emplea en el presente documento, el término "semivida" se refiere al período de tiempo que tarda la cantidad de una sustancia en descomposición (o eliminación de una muestra o de un paciente) en disminuir a la mitad.

#### I. Factor de von Willebrand recombinante (rVWF)

40 La presente invención utiliza composiciones que comprenden el factor de von Willebrand (rVWF) para el pretratamiento de sujetos con VWD grave que se someten a un procedimiento quirúrgico tal como, de modo no taxativo, cirugía mayor, cirugía menor o cirugía oral.

45 En determinadas realizaciones, las proteínas de VWF de la invención pueden comprender una construcción, por ejemplo, preparada como en el documento WO 1986/06096 publicado el 23 de octubre de 1986 y la solicitud de patente estadounidense serie núm. 07/559,509, presentada el 23 de julio de 1990, a nombre de Ginsburg et ál..

50 El VWF útil para la presente invención incluye todas las formas posibles que incluyen las formas monoméricas y multiméricas. Una forma particularmente útil de VWF son los homomultímeros de al menos dos VWF. Las proteínas de VWF pueden ser un derivado biológicamente activo, o cuando se usan únicamente como estabilizadores para FVIII, el VWF puede ser de una forma no biológicamente activa. También debe entenderse que la presente invención abarca diferentes formas de VWF para su uso en combinación. Por ejemplo, una composición útil para la presente invención puede incluir diferentes multímeros, diferentes derivados, y derivados biológicamente activos y derivados no biológicamente activos.

55 55 En la hemostasia primaria, el VWF sirve como un puente entre las plaquetas y los componentes específicos de la matriz extracelular, tal como el colágeno. La actividad biológica de VWF en este proceso puede medirse mediante diferentes ensayos *in vitro* (Turecek et ál., *Semin. Thromb. Hemost.* 28: 149-160, 2002). El ensayo del cofactor de ristocetina se basa en la aglutinación de plaquetas frescas o fijadas con formalina inducida por el antibiótico ristocetina en presencia del VWF.

60 60 El grado de aglutinación de las plaquetas depende de la concentración del VWF y puede medirse por el método turbidimétrico, por ejemplo, mediante el uso de un agregómetro (Weiss et ál., *J. Clin. Invest.* 52: 2708-2716, 1973; Macfarlane et ál., *Thromb. Diath. Haemorrh.* 34: 306-308, 1975). El segundo método es el ensayo de unión de colágeno, que se basa en la tecnología ELISA (Brown et Bosak, *Thromb. Res.* 43: 303-311, 1986; Favaloro, *Thromb. Haemost.* 83: 127-135, 2000). Una placa de microtitulación se recubre con colágeno tipo I o III. Luego, el VWF se une a la superficie del colágeno y posteriormente se detecta con un anticuerpo polyclonal marcado con

enzimas. La última etapa es la reacción de sustrato, que puede controlarse fotométricamente con un lector de ELISA. Tal como se proporciona en la presente, la actividad específica del cofactor de ristocetina del VWF (VWF:RCo) de la presente invención se describe generalmente en términos de mU/μg de VWF, según se mide mediante el uso de ensayos *in vitro*.

5 Una ventaja de las composiciones de rVWF de la presente invención con respecto a pdVWF es que el rVWF presenta una mayor actividad específica que pdVWF. En algunas realizaciones, el rVWF de la invención tiene una actividad específica de al menos aproximadamente 20, 22.5, 25, 27.5, 30, 32.5, 35, 37.5, 40, 42.5, 45, 47.5, 50, 52.5, 55, 57.5, 60, 62.5, 65, 67.5, 70, 72.5, 75, 77.5, 80, 82.5, 85, 87.5, 90, 92.5, 95, 97.5, 100, 105, 110, 115, 120, 10 125, 130, 135, 140, 145, 150 mU/μg o más.

15 El rVWF de la presente invención es altamente multimérico y comprende de aproximadamente 10 a aproximadamente 40 subunidades. En realizaciones adicionales, el rVWF multimérico producido mediante el uso de los métodos de la presente invención comprende aproximadamente 10-30, 12-28, 14-26, 16-24, 18-22, 20-21 subunidades. En realizaciones adicionales, el rVWF se encuentra presente en multímeros de tamaño variable, desde dímeros hasta multímeros de más de 40 subunidades (>10 millones de Daltons). Los multímeros más grandes proporcionan múltiples sitios de unión que pueden interactuar con los receptores de plaquetas y los sitios de lesión de la matriz subendotelial, y son la forma de VWF más activa hemostáticamente. La aplicación de ADAMTS13 escindirá los multímeros de rVWF muy grandes con el transcurso del tiempo, pero durante la 20 producción (generalmente, a través de la expresión en el cultivo celular), las composiciones de rVWF de la presente invención generalmente no se exponen a ADAMTS13 y retienen su estructura altamente multimérica.

25 En una realización, una composición de rVWF usada en los métodos descritos en la presente tiene una distribución de oligómeros de rVWF caracterizada porque 95 % de los oligómeros tienen entre 6 subunidades y 20 subunidades. En otras realizaciones, una composición de rVWF tiene una distribución de oligómeros de rVWF caracterizada por que 95 % de los oligómeros tienen un intervalo de subunidades que se selecciona de las variaciones de 458 a 641 que se encuentran en la Tabla 2 del documento WO 2012/171031.

30 En una realización, una composición de rVWF puede caracterizarse de acuerdo con el porcentaje de moléculas de rVWF que están presentes en un multímero de rVWF de orden superior particular o un multímero más grande. Por ejemplo, en una realización, al menos 20 % de las moléculas de rVWF en una composición de rVWF usada en los métodos descritos en la presente están presentes en un complejo oligomérico de al menos 10 subunidades. En otra realización, al menos 20 % de las moléculas de rVWF en una composición de rVWF usada en los métodos descritos en la presente están presentes en un complejo oligomérico de al menos 12 subunidades. En aun otras 35 realizaciones, una composición de rVWF usada en los métodos proporcionados en la presente tiene un porcentaje mínimo (por ejemplo, tiene al menos X %) de las moléculas de rVWF presentes en un multímero de rVWF de orden superior particular o multímero más grande (por ejemplo, un multímero de al menos Y subunidades) de acuerdo con cualquiera de las variaciones de 134 a 457 que se encuentran en la Tabla 3 a la Tabla 5.

40 De acuerdo con lo anterior, la composición de rVWF administrada al sujeto (con o sin FVIII) generalmente comprende un porcentaje significativo de multímeros de rVWF de alto peso molecular (HMW). En realizaciones adicionales, la composición de multímeros de rVWF HMW comprende al menos 10 %-80 % de decámeros de rVWF o multímeros de orden superior. En realizaciones adicionales, la composición comprende aproximadamente 10-95 %, 20-90 %, 30-85 %, 40-80 %, 50-75 %, 60-70 % de decámeros o multímeros de orden superior. En 45 realizaciones adicionales, la composición de multímeros de rVWF HMW comprende al menos aproximadamente 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % de decámeros o multímeros de orden superior.

50 La evaluación de la cantidad y el porcentaje de multímeros de rVWF puede realizarse mediante el uso de métodos conocidos en la técnica, que incluyen, de modo no taxativo, métodos que usan electroforesis y métodos de cromatografía de exclusión por tamaño para separar los multímeros de VWF por tamaño, por ejemplo, tal como se describe en Cumming et ál, (J Clin Pathol. mayo de 1993; 46(5): 470-473).

55 Tales técnicas pueden incluir, además, técnicas de inmunotransferencia (tales como transferencia Western), en las cuales el gel se inmunotransfiere con un anticuerpo radiomarcado contra VWF seguido por de detección quimioluminiscente (véase, por ejemplo, Wen et ál., (1993), J. Clin. Lab. Anal., 7: 317-323).

60 Los análisis adicionales para VWF incluyen ensayos de VWF:antígeno (VWF:Ag), VWF:cofactor de ristocetina (VWF:RCof) y VWF:actividad de unión de colágeno (VWF:CBA), que se usan a menudo para el diagnóstico y la clasificación de la enfermedad de Von Willebrand. (véase, por ejemplo, Favaloro et ál., Pathology, 1997, 29(4): 341-456.

65 En realizaciones adicionales, los multímeros de rVWF de orden superior de la invención son estables durante aproximadamente 1 a aproximadamente 90 horas después de la administración. En incluso otras realizaciones, los multímeros de rVWF de orden superior son estables durante aproximadamente 5-80, 10-70, 15-60, 20-50, 25-40, 30-35 horas después de la administración. En aun otras realizaciones, los multímeros de rVWF de orden

superior son estables durante al menos 3, 6, 12, 18, 24, 36, 48, 72 horas después de la administración. En determinadas realizaciones, la estabilidad de los multímeros de rVWF se evalúa in vitro.

- 5 En una realización, los multímeros de rVWF de orden superior usados en las composiciones y los métodos que se proporcionan en la presente tienen una semivida de al menos 12 horas después de la administración. En otra realización los multímeros de rVWF de orden superior tienen una semivida de al menos 24 horas después de la administración. En aun otras realizaciones, los multímeros de rVWF de orden superior tienen una semivida seleccionada de las variaciones de 642 a 1045 que se encuentran en la Tabla 6 del documento WO 2012/171031.
- 10 En aspectos específicos, el rVWF (recombinante o derivado de plasma) utilizado de acuerdo con la presente invención no se modifica con ninguna conjugación, postraducción o modificación covalente. En realizaciones particulares, el rVWF de la presente invención no se modifica con un polímero soluble en agua, que incluye de modo no taxativo, un polietilenglicol (PEG), un propilenglicol, un polioxialquílico, un ácido polisiálico, almidón de hidroxiletilo, un resto de poli-carbohidrato, y similares.
- 15 15 En otros aspectos, el rVWF (recombinante o derivado de plasma) utilizado de acuerdo con la presente invención se modifica a través de conjugación, modificación postraduccional o modificación covalente, que incluyen modificaciones en los residuos del extremo N o C, así como modificaciones de las cadenas laterales seleccionadas, por ejemplo, en grupos sulfhidrilo libres, aminas primarias y grupos hidroxilo. En una realización, un polímero soluble en agua se enlaza a la proteína (directamente o mediante un enlazador) mediante un grupo lisina u otra amina primaria. En una realización, las proteínas de rVWF de la presente invención pueden modificarse mediante conjugación de un polímero soluble en agua que incluye, de modo no taxativo, un polietilenglicol (PEG), un propilenglicol, un polioxialquílico, un ácido polisiálico, almidón de hidroxiletilo, un resto de poli-carbohidrato, y similares.
- 20 25 Los polímeros solubles en agua que pueden usarse para modificar el rVWF y/o el FVIII incluyen estructuras lineales y ramificadas. Los polímeros conjugados pueden unirse directamente a las proteínas de coagulación de la invención o, alternativamente, pueden unirse a través de un resto enlazador. Los ejemplos no taxativos de conjugación de proteínas con polímeros solubles en agua pueden encontrarse en las patentes estadounidenses núm. 4,640,835; 4,496,689; 4,301,144; 4,670,417; 4,791,192, y 4,179,337, así como en Abuchowski y Davis "Enzymes as Drugs", Holcemberg y Roberts, Eds., págs. 367-383, John Wiley e hijos, Nueva York (1981), y Hermanson G., Bioconjugate Techniques 2.<sup>a</sup> Ed., Academic Press, Inc. 2008.
- 30 35 La conjugación de proteínas puede realizarse mediante una serie de técnicas conocidas en la técnica, por ejemplo, véase Hermanson G., Bioconjugate Techniques 2.<sup>a</sup> Ed., Academic Press, Inc. 2008. Los ejemplos incluyen el enlace a través de enlace peptídico entre un grupo carboxilo en uno de la proteína de coagulación o el resto polimérico soluble en agua y un grupo amina del otro, o un enlace de éster entre un grupo carboxilo de uno y un grupo hidroxilo del otro. Otro enlace mediante el cual una proteína de coagulación de la invención puede conjugarse con un compuesto polimérico soluble en agua es a través de una base de Schiff, entre un grupo amino libre en el resto polimérico que reacciona con un grupo aldehído formado en el extremo no reductor del polímero mediante oxidación de peryodato (Jennings y Lugowski, J. Immunol. 1981; 127:1011-8; Femandes y Gregoradis, Biochim Biophys Acta. 1997; 1341; 26-34). La base de Schiff puede estabilizarse mediante la reducción específica con NaCNBH<sub>3</sub> para formar una amina secundaria. Un enfoque alternativo es la generación de grupos amino libres terminales en el polímero mediante la aminación reductiva con NH<sub>4</sub>Cl después de la oxidación previa. Se pueden utilizar reactivos bifuncionales para unir dos grupos amino o dos grupos hidroxilo. Por ejemplo, un polímero que contiene un grupo amino puede acoplarse a un grupo amino de la proteína de coagulación con reactivos como BS3 (Bis(sulfosuccinimidil)suberato/Pierce, Rockford, IL). Además, pueden usarse reactivos de reticulación heterobifuncionales como Sulfo-EMCS éster de (N-épsilon-maleimidocaproiloxy) sulfosuccinimida/Pierce), por ejemplo, para unir grupos amina y tiol. En otras realizaciones, puede usarse el grupo reactivo con aldehído, tal como alcóxido de PEG más dietil acetal de bromoacetaldehído; PEG más DMSO y anhídrido acético, y cloruro de PEG más el fenóxido de 4-hidroxibenzaldehído, ésteres activos de succinimidilo, PEG y ditiocarbonato activado, 2,4,5-triclorofenilcloroformiato y PEG activado con P-nitrofenilcloroformiato en la conjugación de una proteína de coagulación.
- 40 45 50 55 60 65 55 En algunos aspectos, el rVWF usado en los métodos de la presente invención se ha madurado in vitro con furina. En realizaciones adicionales, la furina es furina recombinante. En aspectos adicionales, el rVWF usado en los métodos de la presente invención se produce mediante la expresión en un cultivo de células de mamífero mediante el uso de métodos conocidos en la técnica. En realizaciones particulares, el cultivo de mamíferos comprende células CHO. En una realización ilustrativa, el rVWF de la invención comprende la proteína de rVWF aislada de un sistema de expresión de células CHO. En una realización adicional, la remoción del propéptido es mediada in vitro a través de la exposición del pro-VWF a furina; en incluso otra realización, la furina usada para la remoción del propéptido es furina recombinante. En aun otra realización, los glicanos del grupo sanguíneo ABO/completamente glicosilados se encuentran ausentes.

- En aun otras realizaciones, el rVWF usado en los métodos y las composiciones de la presente invención se expresa en un sistema hospedador eucariota adecuado. Los ejemplos de células eucariotas incluyen, de modo no taxativo, células de mamíferos tales como CHO, COS, HEK 293, BHK, SK-Hep, y HepG2; células de insectos, por ejemplo, células SF9, células SF21, células S2 y células High Five, y células de levadura, por ejemplo, células de *Saccharomyces* o *Schizosaccharomyces*. En una realización, el VWF puede expresarse en células de levadura, células de insectos, células de aves, células de mamíferos y similares. Por ejemplo, en una línea de células humanas, una línea de células de hámster o una línea de células de murino. En otra realización particular, la línea de células es una línea de células CHO BHK o HEK. Típicamente, pueden usarse células de mamíferos, por ejemplo, células CHO de una línea de células continua, para expresar el VWF de la presente invención.
- En determinadas realizaciones, la secuencia de ácido nucleico que comprende una secuencia que codifica el VWF puede ser un vector. El vector puede ser administrado por un virus o puede ser un plásmido. La secuencia de ácido nucleico que codifica la proteína puede ser un gen específico o una parte biológicamente funcional de este. En una realización, la proteína es al menos una parte biológicamente activa del VWF. Puede usarse una amplia variedad de vectores para la expresión del VWF y pueden seleccionarse de los vectores de expresión de eucariotas. Algunos ejemplos de vectores para la expresión eucariota incluyen: (i) para la expresión en levadura, vectores tales como pAO, pPIC, pYES, pMET, mediante el uso de promotores tales como AOX1, GAP, GAL1, AUG1, etc.; (ii) para la expresión en células de insectos, vectores tales como pMT, pAc5, pIB, pMIB, pBAC, etc., mediante el uso de promotores tales como PH, p10, MT, Ac5, OpIE2, gp64, polh, etc., y (iii) para la expresión en células de mamífero, vectores tales como pSVL, pCMV, pRc/RSV, pcDNA3, pBPV, etc., y vectores derivados de sistemas virales tales como el virus vaccinia, virus adenoasociados, virus del herpes, retrovirus, etc., mediante el uso de promotores tales como CMV, SV40, EF-1, UbC, RSV, ADV, BPV y β-actina.
- En algunas realizaciones de la presente invención, la secuencia de ácido nucleico comprende, además, otras secuencias adecuadas para una expresión controlada de una proteína tal como secuencias promotoras, potenciadores, cajas TATA, sitios de inicio de transcripción, polienlazadores, sitios de restricción, secuencias poli-A, secuencias de procesamiento de proteínas, marcadores de selección, y similares, que generalmente son conocidos por un experto en la técnica.
- En determinadas realizaciones, los métodos de cultivo celular de la invención pueden comprender el uso de un microportador. En algunas realizaciones, los cultivos celulares de las realizaciones pueden realizarse en biorreactores grandes en condiciones adecuadas para proporcionar áreas de superficie de cultivo específicas de alto volumen para lograr altas densidades celulares y expresión de proteínas. Un medio para proporcionar dichas condiciones de cultivo es usar microportadores para el cultivo celular en biorreactores de tanque con agitación. El concepto de cultivo celular en microportadores fue descrito por primera vez por van Wezel (van Wezel, A. L., *Nature* 216:64-5 (1967)) y permite la unión celular en la superficie de pequeñas partículas sólidas suspendidas en el medio de cultivo. Estos métodos proporcionan relaciones de superficie a volumen altas y, por lo tanto, permiten una utilización eficiente de los nutrientes. Además, para la expresión de proteínas secretadas en líneas de células eucariotas, el aumento de la relación de superficie a volumen permite niveles mayores de secreción y, por lo tanto, una mayor producción de proteínas en el sobrenadante del cultivo. Finalmente, estos métodos permiten una ampliación fácil de los cultivos de expresión eucariotas.
- Las células que expresan VWF pueden unirse a un microportador esférico o poroso durante el crecimiento del cultivo celular. El microportador puede ser un microportador seleccionado del grupo de microportadores a base de dextrano, colágeno, plástico, gelatina y celulosa y otros, tal como se describe en Butler (1988 En: Spier & Griffiths, *Animal Cell Biotechnology* 3:283-303). También es posible cultivar las células hasta obtener una biomasa en microportadores esféricos y subcultivar las células cuando hayan alcanzado la biomasa de fermentación final y antes de la producción de la proteína expresada en un microportador poroso o viceversa. Los microportadores esféricos adecuados pueden incluir microportadores de superficie lisa, tales como Cytodex™ 1, Cytodex™ 2, y Cytode™ 3 (GE Healthcare) y microportadores macroporosos tales como Cytopore™ 1, Cytopore™ 2, Cytoline™ 1, y Cytoline™ 2 (GE Healthcare).
- En determinadas realizaciones, el rVWF se expresa en células cultivadas en medios de cultivo celular que producen rVWF de alto peso molecular. Los términos "solución de cultivo celular", "medio o medios de cultivo celular" y "sobrenadante del cultivo celular" se refieren a aspectos de los procesos de cultivo celular que generalmente se conocen en la técnica. En el contexto de la presente invención, una solución de cultivo celular puede incluir medios de cultivo celular y sobrenadante del cultivo celular. Los medios de cultivo celular se agregan de forma externa a la solución de cultivo celular, opcionalmente, junto con suplementos para proporcionar nutrientes y otros componentes para el cultivo de células que expresan VWF. El sobrenadante del cultivo celular se refiere a una solución de cultivo celular que comprende los nutrientes y otros componentes del medio de cultivo celular, así como los productos liberados, metabolizados y/o excretados de las células durante el cultivo. En realizaciones adicionales, es posible que los medios no contengan proteínas animales y sean químicamente definidos. Los métodos para preparar medios de cultivo sin proteínas animales y químicamente definidos se conocen en la técnica, por ejemplo, en US 2008/0009040 y US 2007/0212770.

"Sin proteínas" y los términos relacionados se refieren a proteínas que provienen de una fuente exógena o diferente a las células en el cultivo, que naturalmente eliminan las proteínas durante el crecimiento. En otra realización, el medio de cultivo no contiene polipéptidos. En otra realización, el medio de cultivo no contiene suero. En otra realización, el medio de cultivo no contiene proteína. En otra realización, el medio de cultivo no contiene componentes animales. En otra realización, el medio de cultivo contiene proteína, por ejemplo, proteína animal del suero tal como suero fetal de ternero. En otra realización, el cultivo tiene proteínas recombinantes agregadas exógenamente. En otra realización, las proteínas son de un animal certificado sin patógenos. El término "químicamente definido", tal como se usa en la presente, significará que el medio no comprende ningún suplemento indefinido tal como, por ejemplo, extractos de componentes animales, órganos, glándulas, plantas o levadura. Por consiguiente, cada componente de un medio químicamente definido está definido de forma precisa. En una realización preferida, los medios no contienen componentes animales ni proteínas.

En realizaciones adicionales, después de la purificación de un cultivo de células de mamífero, el rFVIII se reconstituye antes de la administración. En incluso otras realizaciones, el rVWF se trata con furina antes o después de la reconstitución. En realizaciones adicionales, la furina es furina recombinante. En incluso otras realizaciones, el rVWF de la invención no se expone a ADAMTS13, con el resultado de que ultra grandes (es decir, que comprenden 10 o más subunidades) están presentes en las composiciones de rVWF de la invención.

En aspectos específicos, el rVWF usado en los métodos de la presente invención se encuentra contenido en una formulación que contiene un amortiguador, un azúcar y/o alcohol de azúcar (que incluye, de modo no taxativo, trehalosa y manitol), un estabilizador (tal como glicina), y un tensioactivo (tal como polisorbato 80). En realizaciones adicionales, para las formulaciones que contienen rFVIII, la formulación puede incluir, además, sodio, histidina, calcio y glutatión.

En un aspecto, las formulaciones que comprenden rVWF son liofilizadas antes de la administración. La liofilización se lleva a cabo mediante el uso de técnicas comunes en la técnica y debe optimizarse para la composición que se desarrolla [Tang et ál., Pharm Res. 21:191-200. (2004) y Chang et ál., Pharm Res. 13:243-9 (1996)].

Los métodos para preparar formulaciones farmacéuticas pueden incluir una o más de las siguientes etapas: agregar un agente estabilizador tal como se describe en la presente a dicha mezcla antes de la liofilización, agregar al menos un agente seleccionado de un agente espesante, un agente regulador de la osmolaridad y un tensioactivo, cada uno de los cuales es como se describe en el presente, a dicha mezcla antes de la liofilización. Una formulación liofilizada, en un aspecto, está compuesta por uno o más de un amortiguador, un agente espesante y un estabilizador. En un aspecto, se evalúa y selecciona la utilidad de un tensioactivo en casos en los que la agregación durante la etapa de liofilización o durante la reconstitución se convierte en un problema. Se incluye un agente amortiguador adecuado para mantener la formulación dentro de zonas estables de pH durante la liofilización.

La práctica de reconstitución estándar para el material liofilizado es volver a agregar un volumen de agua pura o agua esterilizada para inyección (WFI) (típicamente equivalente al volumen retirado durante la liofilización), pese a que a veces se usan soluciones diluidas de los agentes antibacterianos en la producción de productos farmacéuticos para la administración parenteral [Chen, Drug Development and Industrial Pharmacy, 18:1311-1354 (1992)]. Por consiguiente, se proporcionan métodos para la preparación de composiciones de VWF recombinante reconstituidas que comprenden la etapa de agregar un diluyente a una composición de VWF recombinante liofilizada de la invención.

El material liofilizado puede reconstituirse como una solución acuosa. Una variedad de portadores acuosos, por ejemplo, agua esterilizada para inyección, agua con conservantes para uso en dosis múltiples, o agua con cantidades adecuadas de tensioactivos (por ejemplo, una suspensión acuosa que contiene el compuesto activo mezclado con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas). En varios aspectos, dichos excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo, de modo no taxativo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia, agentes dispersantes o humectantes que son una fosfatida de origen natural, por ejemplo, de modo no taxativo, lecitina o productos de condensación de un óxido de alquíleno con ácidos grasos, por ejemplo, de modo no taxativo, estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, de modo no taxativo, heptadecaetileneoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietileno sorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, de modo no taxativo, monooleato de polietileno sorbitán. En diversos aspectos, las suspensiones acuosas también contienen uno o más conservantes, por ejemplo, de modo no taxativo, etilo o n-propilo, p-hidroxibenzoato.

En determinadas realizaciones, las composiciones de la presente invención son formulaciones líquidas para administración con el uso de una jeringa u otro recipiente de almacenamiento. En realizaciones adicionales, estas formulaciones líquidas se producen a partir del material liofilizado descrito en la presente, reconstituido como una solución acuosa.

En un aspecto adicional, las composiciones de la invención comprenden, además, uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Los términos "farmacéuticamente" o "farmacológicamente" aceptable se refieren a entidades moleculares y composiciones que son estables, inhiben la degradación de proteínas tales como productos de escisión y agregación y, además, no producen reacciones alérgicas u otras reacciones adversas cuando se administran mediante el uso de vías conocidas en la técnica, tal como se describe a continuación. Algunos "portadores farmacéuticamente aceptables" incluyen cualesquiera y todos los solventes clínicamente útiles, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y que retrasan la absorción y similares, incluso los agentes descritos anteriormente.

10

## II. Producción de VWF recombinante

El factor de von Willebrand recombinante maduro libre (rVWF) de la presente invención puede producirse de forma recombinante. Un experto en la técnica reconoce los métodos útiles para expresar una proteína recombinante en una célula hospedadora. En algunos casos, el método incluye expresar una secuencia de ácido nucleico que codifica rVWF en una célula hospedadora tal como una célula CHO y cultivar la célula hospedadora resultante en determinadas condiciones para producir el rVWF, prepro-VWF, pro-VWF, y similares.

15

En determinadas realizaciones, la secuencia de ácido nucleico que comprende una secuencia que codifica el VWF puede ser un vector de expresión. El vector puede ser administrado por un virus o puede ser un plásmido. La secuencia de ácido nucleico que codifica la proteína puede ser un gen específico o una parte biológicamente funcional de este. En una realización, la proteína es al menos una parte biológicamente activa del VWF. La secuencia de ácido nucleico puede comprender, además, otras secuencias adecuadas para una expresión controlada de una proteína tal como secuencias promotoras, potenciadores, cajas TATA, sitios de inicio de transcripción, polienlazadores, sitios de restricción, secuencias poli-A, secuencias de procesamiento de proteínas, marcadores de selección, y similares, que generalmente son conocidos por un experto en la técnica.

20

Puede usarse una amplia variedad de vectores para la expresión del VWF y pueden seleccionarse de los vectores de expresión de eucariotas. Algunos ejemplos de vectores para la expresión eucariota incluyen: (i) para la expresión en levadura, vectores tales como pAO, pPIC, pYES, pMET, mediante el uso de promotores tales como AOX1, GAP, GAL1, AUG1, etc.; (ii) para la expresión en células de insectos, vectores tales como pMT, pAc5, pIB, pMIB, pBAC, etc., mediante el uso de promotores tales como PH, p10, MT, Ac5, OPIE2, gp64, polh, etc., y (iii) para la expresión en células de mamífero, vectores tales como pSVL, pCMV, pRc/RSV, pcDNA3, pBPV, etc., y vectores derivados de sistemas virales tales como el virus vaccinia, virus adenoasociados, virus del herpes, retrovirus, etc., mediante el uso de promotores tales como CMV, SV40, EF-1, UbC, RSV, ADV, BPV y β-actina.

25

En algunos aspectos, el rVWF usado en los métodos de la presente invención se produce mediante la expresión en un cultivo de células de mamífero mediante el uso de métodos conocidos en la técnica. En realizaciones particulares, el cultivo de mamíferos comprende células CHO. En realizaciones adicionales, el rVWF se coexpresa con el factor VIII recombinante (rFVIII) en el mismo cultivo. En dichas realizaciones, el rVWF y el rFVIII se purifican juntos (se copurifican) o por separado mediante el uso de métodos conocidos en la técnica. En otras realizaciones, el rVWF se expresa en un cultivo que no contiene el rFVIII.

30

En algunas realizaciones, el rVWF se expresa y se aísla de un sistema hospedador eucariota adecuado. Los ejemplos de células eucariotas incluyen, de modo no taxativo, células de mamíferos tales como CHO, COS, HEK 293, BHK, SK-Hep, y HepG2; células de insectos, por ejemplo, células SF9, células SF21, células S2 y células High Five, y células de levadura, por ejemplo, células de *Saccharomyces* o *Schizosaccharomyces*. En una realización, el VWF puede expresarse en células de levadura, células de insectos, células de aves, células de mamíferos y similares. Por ejemplo, en una línea de células humanas, una línea de células de hámster o una línea de células de murino. En otra realización particular, la línea de células es una línea de células CHO BHK o HEK. Típicamente, pueden usarse células de mamíferos, por ejemplo, células CHO de una línea de células continua, para expresar el VWF de la presente invención. En determinados casos, la proteína de VWF se expresa y se aísla de un sistema de expresión de células CHO.

35

El VWF puede producirse en un sistema de cultivo celular de acuerdo con cualquier método de cultivo celular reconocido por los expertos en la técnica. En algunas realizaciones, los cultivos celulares pueden realizarse en biorreactores grandes en condiciones adecuadas para proporcionar áreas de superficie de cultivo específicas de alto volumen para lograr altas densidades celulares y expresión de proteínas. Un medio para proporcionar dichas condiciones de cultivo es usar microportadores para el cultivo celular en biorreactores de tanque con agitación. El concepto de cultivo celular en microportadores fue descrito por primera vez por van Wezel (van Wezel, A. L., *Nature*, 1967, 216:64-5) y permite la unión celular en la superficie de pequeñas partículas sólidas suspendidas en el medio de cultivo. Estos métodos proporcionan relaciones de superficie a volumen altas y, por lo tanto, permiten una utilización eficiente de los nutrientes. Además, para la expresión de proteínas secretadas en líneas de células eucariotas, el aumento de la relación de superficie a volumen permite niveles mayores de secreción y, por lo tanto, una mayor producción de proteínas en el sobrenadante del cultivo. Finalmente, estos métodos permiten una ampliación fácil de los cultivos de expresión eucariotas.

- Las células que expresan VWF pueden unirse a un microportador esférico o poroso durante el crecimiento del cultivo celular. El microportador puede ser un microportador seleccionado del grupo de microportadores a base de dextrano, colágeno, plástico, gelatina y celulosa y otros, tal como se describe en Butler (1988 En: Spier & Griffiths, 5 Animal Cell Biotechnology 3:283-303). También es posible cultivar las células hasta obtener una biomasa en microportadores esféricos y subcultivar las células cuando hayan alcanzado la biomasa de fermentación final y antes de la producción de la proteína expresada en un microportador poroso o viceversa. Los microportadores esféricos adecuados pueden incluir microportadores de superficie lisa, tales como Cytodex™ 1, Cytodex™ 2, y 10 Cytodex™ 3 (GE Healthcare) y microportadores macroporosos tales como Cytopore™ 1, Cytopore™ 2, Cytoline™ 1, y Cytoline™ 2 (GE Healthcare).
- En una realización adicional, el propéptido de VWF se escinde del VWF no maduro no maduro in vitro a través de la exposición del pro-VWF a furina. En algunas realizaciones, la furina utilizada para la escisión del propéptido es furina recombinante. 15
- En determinadas realizaciones, el rVWF se expresa en células cultivadas en medios de cultivo celular que producen rVWF de alto peso molecular. Los términos "solución de cultivo celular", "medio o medios de cultivo celular" y "sobrenadante del cultivo celular" se refieren a aspectos de los procesos de cultivo celular que generalmente se conocen en la técnica. En el contexto de la presente invención, una solución de cultivo celular 20 puede incluir medios de cultivo celular y sobrenadante del cultivo celular. Los medios de cultivo celular se agregan de forma externa a la solución de cultivo celular, opcionalmente, junto con suplementos para proporcionar nutrientes y otros componentes para el cultivo de células que expresan VWF. El sobrenadante del cultivo celular se refiere a una solución de cultivo celular que comprende los nutrientes y otros componentes del medio de cultivo celular, así como los productos liberados, metabolizados y/o excretados de las células durante el cultivo. En 25 realizaciones adicionales, es posible que los medios no contengan proteínas animales y sean químicamente definidos. Los métodos para preparar medios de cultivo sin proteínas animales y químicamente definidos se conocen en la técnica, por ejemplo, en US 2006/0094104, US 2007/0212770 y US 2008/0009040.
- "Sin proteínas" y los términos relacionados se refieren a proteínas que provienen de una fuente exógena o diferente 30 a las células en el cultivo, que naturalmente eliminan las proteínas durante el crecimiento. En otra realización, el medio de cultivo no contiene polipéptidos. En otra realización, el medio de cultivo no contiene suero. En otra realización, el medio de cultivo no contiene proteína. En otra realización, el medio de cultivo no contiene componentes animales. En otra realización, el medio de cultivo contiene proteína, por ejemplo, proteína animal del suero tal como suero fetal de ternero. En otra realización, el cultivo tiene proteínas recombinantes agregadas 35 exógenamente. En otra realización, las proteínas son de un animal certificado sin patógenos. El término "químicamente definido", tal como se usa en la presente, significará que el medio no comprende ningún suplemento indefinido tal como, por ejemplo, extractos de componentes animales, órganos, glándulas, plantas o levadura. Por consiguiente, cada componente de un medio químicamente definido está definido de forma precisa. En una realización preferida, los medios no contienen componentes animales ni proteínas. 40
- En determinadas realizaciones, el cultivo de células que expresan el VWF puede mantenerse durante al menos aproximadamente 7 días, o al menos aproximadamente 14 días, 21 días, 28 días, o al menos aproximadamente 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, o al menos aproximadamente 2 meses, o 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 meses o más. La densidad celular a la que se mantiene un cultivo celular para la producción de una 45 proteína de VWF recombinante dependerá de las condiciones de cultivo y del medio usado para la expresión de la proteína. Un experto en la técnica podrá determinar fácilmente la densidad celular óptima para un cultivo celular que produce un VWF. En una realización, el cultivo se mantiene a una densidad celular de entre aproximadamente  $0.5 \times 10^6$  y  $4 \times 10^7$  células/ml durante un período de tiempo prolongado. En otras realizaciones, la densidad celular se mantiene a una concentración de entre aproximadamente  $1.0 \times 10^6$  y aproximadamente  $1.0 \times 10^7$  células/ml 50 durante un período de tiempo prolongado. En otras realizaciones, la densidad celular se mantiene a una concentración de entre aproximadamente  $1.0 \times 10^6$  y aproximadamente  $4.0 \times 10^6$  células/ml durante un período de tiempo prolongado. En otras realizaciones, la densidad celular se mantiene a una concentración de entre aproximadamente  $1.0 \times 10^6$  y aproximadamente  $4.0 \times 10^6$  células/ml durante un período de tiempo prolongado. En 55 aun otras realizaciones, la densidad celular puede mantenerse a una concentración entre aproximadamente  $2.0 \times 10^6$  y aproximadamente  $4.0 \times 10^6$ , o entre aproximadamente  $1.0 \times 10^6$  y aproximadamente  $2.5 \times 10^6$ , o entre aproximadamente  $1.5 \times 10^6$  y aproximadamente  $3.5 \times 10^6$ , o cualquier otro intervalo similar, durante un período de tiempo prolongado. Después de un tiempo adecuado en el cultivo celular, el rVWF puede aislarse del sistema de expresión mediante el uso de métodos conocidos en la técnica.
- 60 En una realización específica, la densidad celular del cultivo celular continuo para la producción de rVWF se mantiene a una concentración de no más de  $2.5 \times 10^6$  células/mL durante un período de tiempo prolongado. En otras realizaciones específicas, la densidad celular se mantiene a no más de  $2.0 \times 10^6$  células/mL,  $1.5 \times 10^6$  células/mL,  $1.0 \times 10^6$  células/mL,  $0.5 \times 10^6$  células/mL, o menos. En una realización, la densidad celular se mantiene entre  $1.5 \times 10^6$  células/mL y  $2.5 \times 10^6$  células/mL.

En una realización de los cultivos celulares descritos anteriormente, la solución de cultivo celular comprende un suplemento del medio que comprende cobre. Dichas soluciones de cultivo celular se describen, por ejemplo, en la patente estadounidense núm. 8,852,888 y la patente estadounidense núm. 9,409,971.

5 Las secuencias de polinucleótidos y aminoácidos de prepro-VWF se muestran en la SEQ ID NO:1 y la SEQ ID NO:2, respectivamente, y están disponibles en los núm. de acceso de GenBank NM\_000552 (ARNm del factor de von Willebrand de *Homo sapiens* (VWF)) y NP\_000543, respectivamente. La secuencia de aminoácidos correspondiente a la proteína de VWF madura se muestra en la SEQ ID NO: 3 (correspondiente a los aminoácidos 764-2813 de la secuencia de aminoácidos de prepro-VWF de longitud completa). En algunas realizaciones, el 10 VWF presenta al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad con la secuencia de la SEQ ID NO: 3. En algunas realizaciones, el rVWF de la invención presenta al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de identidad con la secuencia de la SEQ ID NO: 3. Véase, por ejemplo, la patente estadounidense núm. 8,597,910, la publicación de patente estadounidense núm. 15 2016/0129090, así como la FIGURA 6.

Una forma de rVWF útil tiene al menos la propiedad de estabilizar *in vivo*, por ejemplo, la unión de al menos una molécula del factor VIII (FVIII) y, opcionalmente, tiene un patrón de glicosilación que es farmacológicamente aceptable. Los ejemplos específicos de este incluyen VWF sin el dominio A2, por lo tanto, resistente a la proteólisis 20 (Lankhof et ál., Thromb. Haemost. 77: 1008-1013, 1997), y un fragmento de VWF de Val 449 a Asn 730 que incluye el dominio de unión a la glicoproteína Ib y los sitios de unión para colágeno y heparina (Pietu et ál., Biochem. Biophys. Res. Commun. 164: 1339-1347, 1989). La determinación de la capacidad de un VWF para estabilizar al menos una molécula de FVIII se realiza, en un aspecto, en mamíferos con deficiencia de VWF de acuerdo con métodos conocidos en el estado de la técnica.

25 El rVWF de la presente invención puede producirse mediante cualquier método conocido en la técnica. Un ejemplo específico se describe en WO86/06096 publicado el 23 de octubre de 1986 y la solicitud de patente estadounidense núm. 07/559,509 presentada el 23 de julio de 1990.

30 Por lo tanto, los métodos se conocen en la técnica para (i) la producción de ADN recombinante mediante modificación genética, por ejemplo mediante transcripción inversa de ARN y/o amplificación de ADN, (ii) introducir ADN recombinante en células eucariotas o procariotas mediante transfección, es decir, mediante electroporación o microinyección, (iii) cultivar las células transformadas, por ejemplo, de manera continua o por lotes, (iv) expresar el VWF, por ejemplo, de manera constitutiva o tras la inducción, y (v) aislar el VWF, por ejemplo, a partir del cultivo 35 celular o mediante el cultivo de las células transformadas, con el fin de (vi) obtener el rVWF purificado, por ejemplo, mediante cromatografía de intercambio de aniones o cromatografía de afinidad. En un aspecto, un VWF recombinante se elabora en células hospedadoras transformadas mediante el uso de técnicas de ADN recombinante conocidas en la técnica. Por ejemplo, se podrían escindir del ADN las secuencias que codifican el polipéptido mediante el uso de enzimas de restricción adecuadas. De manera alternativa, en otro aspecto, la 40 molécula de ADN se sintetiza mediante el uso de técnicas de síntesis química tales como el método de fosforamidata. En incluso otro aspecto, también se usa una combinación de estas técnicas.

45 La invención también proporciona vectores que codifican polipéptidos de la invención en un hospedador adecuado. El vector comprende el polinucleótido que codifica el polipéptido enlazado operativamente a las secuencias de control de expresión adecuadas. Se conocen métodos para llevar a cabo este enlace operativo, ya sea antes o después de la inserción del polinucleótido en el vector. Las secuencias de control de expresión incluyen 50 promotores, activadores, potenciadores, operadores, sitios de unión ribosomal, señales de inicio, señales de terminación, señales de casquete, señales de poliadenilación y otras señales involucradas con el control de la transcripción o la traducción. El vector resultante con el polinucleótido en él se usa para transformar un hospedador adecuado. Esta transformación puede realizarse mediante el uso de métodos conocidos en la técnica.

55 Se usan cualquiera de una gran cantidad de células hospedadoras disponibles y conocidas en la práctica de esta invención. La selección de un hospedador particular depende de una cantidad de factores reconocidos en la técnica que incluyen, por ejemplo, compatibilidad con el vector de expresión elegido, toxicidad de los péptidos codificados por la molécula de ADN, velocidad de transformación, facilidad de recuperación de los péptidos, características de expresión, bioseguridad y costos. Se debe conseguir el equilibrio de estos factores con la comprensión de que puede que no todas las células hospedadoras sean igualmente eficaces para la expresión de una secuencia de ADN particular. Dentro de estas pautas generales, las células hospedadoras microbianas útiles incluyen, de modo no taxativo, células de bacterias, levadura y otros hongos, insectos, plantas, mamíferos (incluidos los seres 60 humanos) en cultivo u otros hospedadores conocidos en la técnica.

65 Las células hospedadoras transformadas se cultivan en condiciones de fermentación convencionales de modo que se expresen los compuestos deseados. Dichas condiciones de fermentación son conocidas en la técnica. Finalmente, los polipéptidos se purifican a partir de medios de cultivo o las propias células hospedadoras mediante métodos conocidos en la técnica.

Dependiendo de la célula hospedadora utilizada para expresar un compuesto de la invención, opcionalmente, se unen grupos carbohidrato (oligosacárido) a los sitios que se conocen como sitios de glicosilación en proteínas. Generalmente, los oligosacáridos enlazados a O se unen a serina (Ser) o treonina (Thr) mientras que los oligosacáridos enlazados a N se unen a residuos de asparagina (Asn) cuando son parte de la secuencia Asn-X-Ser/Thr, donde X puede ser cualquier aminoácido excepto prolina. X es preferentemente uno de los 19 aminoácidos de origen natural sin contar la prolina. Las estructuras de los oligosacáridos enlazados a N y enlazados a O y los residuos de azúcar que se encuentran en cada tipo son diferentes. Un tipo de azúcar que se encuentra comúnmente en ambos oligosacáridos enlazados a N y enlazados a O es el ácido N-acetilneuramínico (denominado ácido siálico). El ácido siálico es usualmente el residuo del extremo de ambos oligosacáridos enlazados a N y enlazados a O y, en virtud de su carga negativa, en un aspecto, confiere propiedades ácidas al compuesto glicosilado. Dichos sitios pueden incorporarse en el enlazador de los compuestos de esta invención y preferentemente se glicosilan mediante una célula durante la producción recombinante de compuestos polipeptídicos (por ejemplo, en células de mamíferos tales como CHO, BHK, COS). En otros aspectos, dichos sitios se glicosilan mediante procedimientos sintéticos o semisintéticos conocidos en la técnica.

En algunas realizaciones, puede realizarse sialización (también denominada sialilación) en la columna como parte de los procedimientos de purificación descritos en la presente (que incluyen métodos de intercambio aniónico, intercambio catiónico, exclusión por tamaño y/o inmunoafinidad). En algunas realizaciones, la sialilación da como resultado una mayor estabilidad del rVWF en comparación con el rVWF que no se ha sometido a sialilación. En algunas realizaciones, la sialilación da como resultado una mayor estabilidad del rVWF en la circulación sanguínea (por ejemplo, después de la administración a un sujeto) en comparación con el rVWF que no se ha sometido a sialilación. En algunas realizaciones, la mayor estabilidad del rVWF sialilado da como resultado un aumento de 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, o más en comparación con el rVWF que no se ha sometido a sialilación. En algunas realizaciones, la sialilación da como resultado una mayor semivida para el rVWF en comparación con el rVWF que no se ha sometido a sialilación. En algunas realizaciones, la sialilación da como resultado una mayor semivida para el rVWF en la circulación sanguínea (por ejemplo, después de la administración a un sujeto) en comparación con el rVWF que no se ha sometido a sialilación. En algunas realizaciones, la mayor semivida para el rVWF sialilado da como resultado un aumento de 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, o más en comparación con el rVWF que no se ha sometido a sialilación. En algunas realizaciones, la mayor semivida para el rVWF sialilado da como resultado una mayor semivida para el rVWF que es estable durante 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas o más en la circulación sanguínea (por ejemplo, después de la administración a un sujeto) en comparación con el rVWF que no se ha sometido a sialilación. En algunas realizaciones, la sialilación aumenta el número de 2,3 sialilación y/o 2,6 sialilación. En algunas realizaciones, la sialilación aumenta mediante la adición de 2,3 sialiltransferasa y/o 2,6 sialiltransferasa y CMP-NANA (sal sódica de ácido citidina-5'-monofosfo-N-acetilneuramínico) como una etapa de amortiguación adicional. En algunas realizaciones, la sialilación aumenta mediante la adición de 2,3 sialiltransferasa y CMP-NANA (sal sódica de ácido citidina-5'-monofosfo-N-acetilneuramínico) como una etapa de amortiguación adicional. En algunas realizaciones, la 2,3 sialilación aumenta mediante la adición de 2,3 sialiltransferasa y CMP-NANA (sal sódica de ácido citidina-5'-monofosfo-N-acetilneuramínico) como una etapa de amortiguación adicional. En algunas realizaciones, la 2,6 sialilación aumenta mediante la adición de 2,6 sialiltransferasa y CMP-NANA (sal sódica de ácido citidina-5'-monofosfo-N-acetilneuramínico) como una etapa de amortiguación adicional. En algunas realizaciones, la 2,3 sialilación aumenta mediante la adición de 2,3 sialiltransferasa y CMP-NANA (sal sódica de ácido citidina-5'-monofosfo-N-acetilneuramínico) como una etapa de amortiguación adicional. En algunas realizaciones, la 2,6 sialilación aumenta mediante la adición de 2,6 sialiltransferasa y CMP-NANA (sal sódica de ácido citidina-5'-monofosfo-N-acetilneuramínico) como una etapa de amortiguación adicional. En algunas realizaciones, la 2,3 sialilación aumenta mediante la adición de 2,3 sialiltransferasa y CMP-NANA (sal sódica de ácido citidina-5'-monofosfo-N-acetilneuramínico) como una etapa de amortiguación adicional. De manera alternativa, los compuestos se preparan mediante métodos sintéticos, por ejemplo, mediante el uso de técnicas de síntesis de fase sólida. Las técnicas adecuadas se conocen en la técnica e incluyen las que se describen en Merrifield (1973), Chem. Polypeptides, págs. 335-61 (Katsoyannis y Panayotis eds.); Merrifield (1963), J. Am. Chem. Soc. 85: 2149; Davis et ál. (1985), Biochem. Intl. 10: 394-414; Stewart y Young (1969), Solid Phase Peptide Synthesis; patente estadounidense núm. 3,941,763; Finn et ál. (1976), The Proteins (3.<sup>a</sup> ed.) 2: 105-253; y Erickson et ál. (1976), The Proteins (3.<sup>a</sup> ed.) 2: 257-527'. La síntesis de fase sólida es la técnica preferida para preparar péptidos individuales dado que es el método económicamente más eficaz para preparar péptidos pequeños.

Los fragmentos, las variantes y los análogos de VWF pueden producirse de acuerdo con métodos conocidos en la técnica. Los fragmentos de un polipéptido pueden prepararse mediante el uso, de modo no taxativo, de escisión enzimática (por ejemplo, tripsina, quimotripsina) y también mediante el uso de medios recombinantes para generar

fragmentos de un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos específica. Pueden generarse fragmentos de polipéptidos que comprenden una región de la proteína que tiene una actividad particular, tal como un dominio de multimerización o cualquier dominio de VWF identificable conocido en la técnica.

- 5 También se conocen los métodos para preparar análogos de polipéptidos. Los análogos de secuencia de aminoácidos de un polipéptido pueden ser análogos de sustitución, inserción, adición o eliminación. Los análogos de eliminación, que incluyen fragmentos de un polipéptido, carecen de uno o más residuos de la proteína natural que no son esenciales para la función o actividad inmunogénica. Los análogos de inserción implican la adición, por ejemplo, de uno o más aminoácidos en un punto no de extremo en el polipéptido. Este análogo puede incluir, 10 por ejemplo, de modo no taxativo, la inserción de un epítopo inmunorreactivo o simplemente un único residuo. Los análogos de adición, que incluyen los fragmentos de un polipéptido, incluyen la adición de uno o más aminoácidos en uno o ambos extremos de una proteína e incluyen, por ejemplo, proteínas de fusión. También se contemplan combinaciones de los análogos mencionados anteriormente.
- 15 Los análogos de sustitución, típicamente, intercambian un aminoácido de tipo salvaje por otro en uno o más sitios dentro de la proteína, y pueden diseñarse para modular una o más propiedades del polipéptido sin la pérdida completa de otras funciones o propiedades. En un aspecto, las sustituciones son sustituciones conservadoras. La "sustitución de aminoácidos conservadora" es la sustitución de un aminoácido con un aminoácido que tiene una cadena lateral o carácter químico similar. Los aminoácidos similares para realizar sustituciones conservadoras 20 incluyen aquellos que tienen una cadena lateral ácida (ácido glutámico, ácido aspártico); una cadena lateral básica (arginina, lisina, histidina); una cadena lateral de amida polar (glutamina, asparagina); una cadena lateral alifática hidrofóbica (leucina, isoleucina, valina, alanina, glicina); una cadena lateral aromática (fenilalanina, triptófano, tirosina); una cadena lateral pequeña (glicina, alanina, serina, treonina, metionina); o una cadena lateral alifática (serina, treonina).
- 25 En un aspecto, los análogos son sustancialmente homólogos o sustancialmente idénticos al VWF recombinante del que derivan. Los análogos incluyen aquellos que retienen al menos algo de la actividad biológica del polipéptido de tipo salvaje, por ejemplo, actividad de coagulación sanguínea.
- 30 Las variantes de polipéptidos contempladas incluyen, de modo no taxativo, polipéptidos modificados químicamente mediante técnicas tales como ubiquitinación, glicosilación, que incluye polisialación (o polisialilación), conjugación con agentes terapéuticos o de diagnóstico, marcado, unión polimérica covalente tal como pegilación (derivación con polietilenglicol), introducción de enlaces no hidrolizables, e inserción o sustitución mediante síntesis química de aminoácidos tales como ornitina, que no se producen normalmente en las proteínas humanas. Las variantes 35 retienen las mismas o esencialmente las mismas propiedades de unión de las moléculas no modificadas de la invención. Dicha modificación química puede incluir la unión directa o indirecta (por ejemplo, a través de un enlazador) de un agente al polipéptido VWF. En el caso de la unión indirecta, se contempla que el enlazador pueda ser hidrolizable o no hidrolizable.
- 40 La preparación de análogos de polipéptidos pegilados comprenderá, en un aspecto, las etapas de (a) hacer reaccionar el polipéptido con polietilenglicol (tal como un éster reactivo) o derivado de aldehído de PEG) en condiciones mediante las cuales el polipéptido de la construcción de unión se une a uno o más grupos PEG, y (b) obtener uno o más productos de reacción. En general, las condiciones de reacción óptimas para las reacciones de acilación se determinan en función de parámetros conocidos y el resultado deseado. Por ejemplo, cuanto mayor es la relación entre PEG:proteína, mayor es el porcentaje de producto poli-peglado. En algunas realizaciones, la construcción de unión tiene un único resto PEG en el extremo N. El polietilenglicol (PEG) puede unirse al factor de coagulación sanguínea, por ejemplo, para proporcionar una semivida *in vivo* más larga. El grupo PEG puede tener cualquier peso molecular conveniente y es lineal o ramificado. El peso molecular promedio del PEG varía de aproximadamente 2 kiloDalton ("kD") a aproximadamente 100 kDa, de aproximadamente 5 kDa a 50 kDa, o de aproximadamente 5 kDa a aproximadamente 10 kDa. En determinados aspectos, los grupos PEG se unen al factor de coagulación sanguínea mediante acilación o alquilación reductora a través de un grupo reactivo natural o modificado genéticamente en el resto PEG (por ejemplo, un grupo aldehído, amino, toil, o éster) con un grupo reactivo en el factor de coagulación sanguínea (por ejemplo, un grupo aldehído, amino, o éster) o mediante cualquier otra técnica conocida en la técnica.
- 55 Los métodos para preparar el polipéptido polisialilado se describen en la publicación de patente estadounidense 20060160948, Fernandes et Gregoriadis; *Biochim. Biophys. Acta* 1341: 26-34, 1997, y Saenko et ál., *Haemophilia* 12:42-51, 2006. En resumen, una solución de ácido colomínico (CA) que contiene NaIO<sub>4</sub> 0.1 M se agita en la oscuridad a temperatura ambiente para oxidar el CA. La solución de CA activada se dializa, por ejemplo, contra amortiguador de fosfato de sodio 0.05 M, pH 7.2, en la oscuridad y esta solución se agrega a la solución de rVWF y se incuba durante 18 h a temperatura ambiente en la oscuridad con agitación suave. Los reactivos libres pueden separarse opcionalmente del conjugado de rVWF-ácido polisialílico, por ejemplo, mediante ultrafiltración/diafiltración. La conjugación de rVWF con ácido polisialílico se logra mediante el uso de glutaraldehído como reactivo de reticulación (Migneault et ál., *Biotechniques* 37: 790-796, 2004).
- 60

- 5 También se contempla, en otro aspecto, que los polipéptidos prepro-VWF y pro-VWF proporcionarán un beneficio terapéutico en las formulaciones de la presente invención. Por ejemplo, la patente estadounidense núm. 7,005,502, describe una preparación farmacéutica que comprende cantidades sustanciales de pro-VWF que inducen la generación de trombina in vitro. Además de fragmentos, variantes u otros análogos biológicamente activos recombinantes del VWF maduro de origen natural, la presente invención contempla el uso de fragmentos, variantes u otros análogos biológicamente activos recombinantes de los polipéptidos prepro-VWF (se muestran en la SEQ ID NO:2) o pro-VWF (residuos de aminoácidos 23 a 764 de la SEQ ID NO: 2) en las formulaciones que se describen en la presente.
- 10 Un experto en la técnica puede generar fácilmente fragmentos, variantes y análogos que codifican polinucleótidos para codificar fragmentos, variantes u análogos biológicamente activos de la molécula de origen natural que posean actividad biológica igual o similar a la de la molécula de origen natural. En varios aspectos, estos polinucleótidos se preparan mediante el uso de técnicas de PCR, digestión/ligadura de la molécula que codifica el ADN, y similares. Por lo tanto, un experto en la técnica será capaz de generar cambios de base simple en la cadena 15 de ADN para producir un codón alterado y una mutación con cambio de sentido mediante el uso de cualquier método conocido en la técnica, incluida, de modo no taxativo, la mutagénesis específica del sitio. Como se emplea en el presente documento, la expresión "condiciones de hibridación moderadamente rigurosas" significa, por ejemplo, la hibridación a 42 °C en formamida al 50 % y lavado a 60 °C en 0.1 x SSC, SDS al 0.1 %. Un experto en la técnica entiende que la variación en estas condiciones se produce en función de la longitud y el contenido de 20 bases de nucleótidos GC de las secuencias que se hibridan. Las fórmulas estándar en la técnica son adecuadas para determinar las condiciones de hibridación exactas. Véase Sambrook et ál., 9.47-9.51 en Molecular Cloning, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, Nueva York (1989).
- 25 A. Multímeros de vwf
- 25 La evaluación de la cantidad y el porcentaje de multímeros de rVWF puede realizarse mediante el uso de métodos conocidos en la técnica, que incluyen, de modo no taxativo, métodos que usan electroforesis y métodos de cromatografía de exclusión por tamaño para separar los multímeros de VWF por tamaño, por ejemplo, tal como se describe en Cumming et ál., (J Clin Pathol., mayo de 1993; 46(5): 470-473.
- 30 Dichas técnicas pueden incluir, además, técnicas de inmunotransferencia (tales como transferencia Western), en las cuales el gel se inmunotransfiere con un anticuerpo radiomarcado contra VWF seguido por de detección quimioluminiscente (véase, por ejemplo, Wen et ál., J. Clin. Lab. Anal., 1993, 7: 317-323.
- 35 Los análisis adicionales para VWF incluyen ensayos de VWF:antígeno (VWF:Ag), VWF:cofactor de ristocetina (VWF:RCof) y VWF:actividad de unión de colágeno (VWF:CBA), que se usan a menudo para el diagnóstico y la clasificación de la enfermedad de Von Willebrand (véase, por ejemplo, Favaloro et ál., Pathology, 1997, 29(4): 341-456; Sadler, JE, Annu Rev Biochem, 1998, 67:395-424; y Turecek et ál., Semin Thromb Hemost, 2010, 36:510-521.
- 40 En algunas realizaciones, el rVWF obtenido mediante el uso de los métodos de la presente incluye cualquier patrón multimérico presente en la muestra de carga del rVWF. En algunas realizaciones, el rVWF obtenido mediante el uso de los métodos de la presente incluye los patrones multiméricos que se producen fisiológicamente, así como patrones multiméricos de VWF muy grandes.
- 45 b. Ensayos de VWF
- 50 En la hemostasia primaria, el VWF sirve como un puente entre las plaquetas y los componentes específicos de la matriz extracelular, tal como el colágeno. La actividad biológica de VWF en este proceso puede medirse mediante diferentes ensayos in vitro (Turecek et ál., Semin Thromb Hemost, 2010, 36: 510-521).
- 55 El ensayo de VWF:cofactor de ristocetina (VWF:RCof) se basa en la aglutinación de plaquetas frescas o fijadas con formalina inducida por el antibiótico ristocetina en presencia del VWF. El grado de aglutinación de las plaquetas depende de la concentración del VWF y puede medirse por el método turbidimétrico, por ejemplo, mediante el uso de un agregómetro (Weiss et ál., J. Clin. Invest., 1973, 52: 2708-2716; Macfarlane et ál., Thromb. Diath. Haemorrh., 1975, 34: 306-308). Tal como se proporciona en la presente, la actividad específica del cofactor de ristocetina del VWF (VWF:RCof) de la presente invención se describe generalmente en términos de mU/μg de VWF, según se mide mediante el uso de ensayos in vitro.
- 60 En algunas realizaciones, el rVWF purificado de acuerdo con los métodos de la presente invención tiene una actividad específica de al menos aproximadamente 20, 22.5, 25, 27.5, 30, 32.5, 35, 37.5, 40, 42.5, 45, 47.5, 50, 52.5, 55, 57.5, 60, 62.5, 65, 67.5, 70, 72.5, 75, 77.5, 80, 82.5, 85, 87.5, 90, 92.5, 95, 97.5, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150 mU/μg o más. En algunas realizaciones, el rVWF utilizado en los métodos descritos en la presente tiene una actividad específica de 20 mU/μg a 150 mU /μg. En algunas realizaciones, el rVWF tiene una actividad específica de 30 mU/μg a 120 mU/μg. En algunas realizaciones, el rVWF tiene una actividad

específica de 40 mU/μg a 90 mU/μg. En algunas realizaciones, el rVWF tiene una actividad específica seleccionada de las variaciones 1 a 133 que se encuentran en la Tabla 3 a continuación.

5 Tabla 3. Realizaciones ilustrativas para la actividad específica de rVWF que se encuentra en las composiciones y se utiliza en los métodos que se proporcionan en la presente.

| (mU/μg) |         | (mU/μg) |         | (mU/μg) |          | (mU/μg) |          |
|---------|---------|---------|---------|---------|----------|---------|----------|
| 20      | Var. 1  | 110     | Var. 35 | 40-150  | Var. 68  | 70-120  | Var. 101 |
| 22.5    | Var. 2  | 115     | Var. 36 | 40-140  | Var. 69  | 70-110  | Var. 102 |
| 25      | Var. 3  | 120     | Var. 37 | 40-130  | Var. 70  | 70-100  | Var. 103 |
| 27.5    | Var. 4  | 125     | Var. 38 | 40-120  | Var. 71  | 70-90   | Var. 104 |
| 30      | Var. 5  | 130     | Var. 39 | 40-110  | Var. 72  | 70-80   | Var. 105 |
| 32.5    | Var. 6  | 135     | Var. 40 | 40-100  | Var. 73  | 80-150  | Var. 106 |
| 35      | Var. 7  | 140     | Var. 41 | 40-90   | Var. 74  | 80-140  | Var. 107 |
| 37.5    | Var. 8  | 145     | Var. 42 | 40-80   | Var. 75  | 80-130  | Var. 108 |
| 40      | Var. 9  | 150     | Var. 43 | 40-70   | Var. 76  | 80-120  | Var. 109 |
| 42.5    | Var. 10 | 20-150  | Var. 44 | 40-60   | Var. 77  | 80-110  | Var. 110 |
| 45      | Var. 11 | 20-140  | Var. 45 | 40-50   | Var. 78  | 80-100  | Var. 111 |
| 47.5    | Var. 12 | 20-130  | Var. 46 | 50-150  | Var. 79  | 80-90   | Var. 112 |
| 50      | Var. 13 | 20-120  | Var. 47 | 50-140  | Var. 80  | 90-150  | Var. 113 |
| 52.5    | Var. 14 | 20-110  | Var. 48 | 50-130  | Var. 81  | 90-140  | Var. 114 |
| 55      | Var. 15 | 20-100  | Var. 49 | 50-120  | Var. 82  | 90-130  | Var. 115 |
| 57.5    | Var. 16 | 20-90   | Var. 50 | 50-110  | Var. 83  | 90-120  | Var. 116 |
| 60      | Var. 17 | 20-80   | Var. 51 | 50-100  | Var. 84  | 90-110  | Var. 117 |
| 62.5    | Var. 18 | 20-70   | Var. 52 | 50-90   | Var. 85  | 90-100  | Var. 118 |
| 65      | Var. 19 | 20-60   | Var. 53 | 50-80   | Var. 86  | 100-150 | Var. 119 |
| 67.5    | Var. 20 | 20-50   | Var. 54 | 50-70   | Var. 87  | 100-140 | Var. 120 |
| 70      | Var. 21 | 20-40   | Var. 55 | 50-60   | Var. 88  | 100-130 | Var. 121 |
| 72.5    | Var. 22 | 30-150  | Var. 56 | 60-150  | Var. 89  | 100-120 | Var. 122 |
| 75      | Var. 23 | 30-140  | Var. 57 | 60-140  | Var. 90  | 100-110 | Var. 123 |
| 77.5    | Var. 24 | 30-130  | Var. 58 | 60-130  | Var. 91  | 110-150 | Var. 124 |
| 80      | Var. 25 | 30-120  | Var. 59 | 60-120  | Var. 92  | 110-140 | Var. 125 |
| 82.5    | Var. 26 | 30-110  | Var. 60 | 60-110  | Var. 93  | 110-130 | Var. 126 |
| 85      | Var. 27 | 30-100  | Var. 61 | 60-100  | Var. 94  | 110-120 | Var. 127 |
| 87.5    | Var. 28 | 30-90   | Var. 62 | 60-90   | Var. 95  | 120-150 | Var. 128 |
| 90      | Var. 29 | 30-80   | Var. 63 | 60-80   | Var. 96  | 120-140 | Var. 129 |
| 92.5    | Var. 30 | 30-70   | Var. 64 | 60-70   | Var. 97  | 120-130 | Var. 130 |
| 95      | Var. 31 | 30-60   | Var. 65 | 70-150  | Var. 98  | 130-150 | Var. 131 |
| 97.5    | Var. 32 | 30-50   | Var. 66 | 70-140  | Var. 99  | 130-140 | Var. 132 |
| 100     | Var. 33 | 30-40   | Var. 67 | 70-130  | Var. 100 | 140-150 | Var. 133 |
| 105     | Var. 34 |         |         |         |          |         |          |

Var. = Variación

10 El rVWF de la presente invención es altamente multimérico y comprende de aproximadamente 10 a aproximadamente 40 subunidades. En realizaciones adicionales, el rVWF multimérico producido mediante el uso de los métodos de la presente invención comprende aproximadamente 10-30, 12-28, 14-26, 16-24, 18-22, 20-21 subunidades. En algunas realizaciones, el rVWF se encuentra presente en multímeros de tamaño variable, desde dímeros hasta multímeros de más de 40 subunidades (>10 millones de Dalton). Los multímeros más grandes proporcionan múltiples sitios de unión que pueden interactuar con los receptores de plaquetas y los sitios de lesión

- de la matriz subendotelial, y son la forma de VWF más activa hemostáticamente. En algunas realizaciones, el rVWF de la presente invención comprende multímeros muy grandes (ULM). Generalmente, los multímeros grandes y muy grandes se consideran hemostáticamente más eficaces (véase, por ejemplo, Turecek, P., *Hdmostaseologie*, (Vol. 37): Suplemento 1, páginas S15-S25 (2017)). En algunas realizaciones, el rVWF es de entre 500 kDa y 20 000 kDa. En algunas realizaciones, puede obtenerse cualquier patrón multimérico deseado mediante el uso de los métodos descritos. En algunas realizaciones, cuando se emplean métodos de intercambio aniónico y/o intercambio catiónico, puede manipularse el pH, la conductividad y/o la concentración de contraiones de los amortiguadores en una o más etapas de lavado o los amortiguadores de gradiente para obtener el patrón multimérico deseado. En algunas realizaciones, cuando se emplean métodos de cromatografía de exclusión por tamaño, pueden emplearse criterios de recolección para obtener el patrón multimérico deseado. En algunas realizaciones, el patrón multimérico deseado comprende multímeros muy grandes. En algunas realizaciones, los multímeros muy grandes son de al menos 10 000 kDa, al menos 11 000 kDa, al menos 12 000 kDa, al menos 13 000 kDa, al menos 14 000 kDa, al menos 15 000 kDa, al menos 16 000 kDa, al menos 17 000 kDa, al menos 18 000 kDa, al menos 19 000 kDa, al menos 20 000 kDa. En algunas realizaciones, los multímeros muy grandes son de entre 15 000 kDa y 20 000 kDa. En algunas realizaciones, los multímeros muy grandes son de entre 11 000 kDa y 20 000 kDa. En algunas realizaciones, los multímeros muy grandes son de entre 12 000 kDa y 20 000 kDa. En algunas realizaciones, los multímeros muy grandes son de entre 13 000 kDa y 20 000 kDa. En algunas realizaciones, los multímeros muy grandes son de entre 14 000 kDa y 20 000 kDa. En algunas realizaciones, los multímeros muy grandes son de entre 15 000 kDa y 20 000 kDa. En algunas realizaciones, los multímeros muy grandes son de entre 16 000 kDa y 20 000 kDa. En algunas realizaciones, los multímeros muy grandes son de entre 17 000 kDa y 20 000 kDa. En algunas realizaciones, los multímeros muy grandes son de entre 18 000 kDa y 20 000 kDa. En algunas realizaciones, los multímeros muy grandes son de entre 19 000 kDa y 20 000 kDa. En algunas realizaciones, el rVWF obtenido mediante el uso de los métodos de la presente incluye cualquier patrón multimérico presente en la muestra de carga del rVWF. En algunas realizaciones, el rVWF obtenido mediante el uso de los métodos de la presente incluye los patrones multiméricos que se producen fisiológicamente, así como patrones multiméricos de VWF muy grandes.
- En algunas realizaciones, la composición de rVWF preparada mediante el método de purificación descrito en la presente tiene una distribución de oligómeros de rVWF caracterizada porque 95 % de los oligómeros tienen entre 6 subunidades y 20 subunidades. En algunas realizaciones, la composición de rVWF tiene una distribución de oligómeros de rVWF caracterizada por que 95 % de los oligómeros tienen un intervalo de subunidades que se selecciona de las variaciones de 458 a 641 que se encuentran en 4.
- Tabla 4. Realizaciones ilustrativas para la distribución de oligómeros de rVWF que se encuentran en las composiciones y se utilizan en los métodos que se proporcionan en la presente.

| Subuni-dades |          | Subuni-dades |  | Subuni-dades |       | Subuni-dades |          |
|--------------|----------|--------------|--|--------------|-------|--------------|----------|
| 2-40         | Var. 458 | 6-16         |  | Var. 504     | 12-20 | Var. 550     | 20-28    |
| 2-38         | Var. 459 | 6-14         |  | Var. 505     | 12-18 | Var. 551     | 20-26    |
| 2-36         | Var. 460 | 6-12         |  | Var. 506     | 12-16 | Var. 552     | 20-24    |
| 2-34         | Var. 461 | 6-10         |  | Var. 507     | 12-14 | Var. 553     | 20-22    |
| 2-32         | Var. 462 | 6-8          |  | Var. 508     | 14-40 | Var. 554     | 22-40    |
| 2-30         | Var. 463 | 8-40         |  | Var. 509     | 14-38 | Var. 555     | 22-38    |
| 2-28         | Var. 464 | 8-38         |  | Var. 510     | 14-36 | Var. 556     | 22-36    |
| 2-26         | Var. 465 | 8-36         |  | Var. 511     | 14-34 | Var. 557     | 22-34    |
| 2-24         | Var. 466 | 8-34         |  | Var. 512     | 14-32 | Var. 558     | 22-32    |
| 2-22         | Var. 467 | 8-32         |  | Var. 513     | 14-30 | Var. 559     | 22-30    |
| 2-20         | Var. 468 | 8-30         |  | Var. 514     | 14-28 | Var. 560     | 22-28    |
| 2-18         | Var. 469 | 8-28         |  | Var. 515     | 14-26 | Var. 561     | 22-26    |
| 2-16         | Var. 470 | 8-26         |  | Var. 516     | 14-24 | Var. 562     | 22-24    |
| 2-14         | Var. 471 | 8-24         |  | Var. 517     | 14-22 | Var. 563     | 24-40    |
| 2-12         | Var. 472 | 8-22         |  | Var. 518     | 14-20 | Var. 564     | 24-38    |
| 2-10         | Var. 473 | 8-20         |  | Var. 519     | 14-18 | Var. 565     | 24-36    |
| 2-8          | Var. 474 | 8-18         |  | Var. 520     | 14-16 | Var. 566     | 24-34    |
| 4-40         | Var. 475 | 8-16         |  | Var. 521     | 16-40 | Var. 567     | 24-32    |
| 4-38         | Var. 476 | 8-14         |  | Var. 522     | 16-38 | Var. 568     | 24-30    |
|              |          |              |  |              |       |              | Var. 614 |

| <b>Subuni-dades</b> |          | <b>Subuni-dades</b> |  | <b>Subuni-dades</b> |       | <b>Subuni-dades</b> |       |
|---------------------|----------|---------------------|--|---------------------|-------|---------------------|-------|
| 4-36                | Var. 477 | 8-12                |  | Var. 523            | 16-36 | Var. 569            | 24-28 |
| 4-34                | Var. 478 | 8-10                |  | Var. 524            | 16-34 | Var. 570            | 24-26 |
| 4-32                | Var. 479 | 10-40               |  | Var. 525            | 16-32 | Var. 571            | 26-40 |
| 4-30                | Var. 480 | 10-38               |  | Var. 526            | 16-30 | Var. 572            | 26-38 |
| 4-28                | Var. 481 | 10-36               |  | Var. 527            | 16-28 | Var. 573            | 26-36 |
| 4-26                | Var. 482 | 10-34               |  | Var. 528            | 16-26 | Var. 574            | 26-34 |
| 4-24                | Var. 483 | 10-32               |  | Var. 529            | 16-24 | Var. 575            | 26-32 |
| 4-22                | Var. 484 | 10-30               |  | Var. 530            | 16-22 | Var. 576            | 26-30 |
| 4-20                | Var. 485 | 10-28               |  | Var. 531            | 16-20 | Var. 577            | 26-28 |
| 4-18                | Var. 486 | 10-26               |  | Var. 532            | 16-18 | Var. 578            | 28-40 |
| 4-16                | Var. 487 | 10-24               |  | Var. 533            | 18-40 | Var. 579            | 28-38 |
| 4-14                | Var. 488 | 10-22               |  | Var. 534            | 18-38 | Var. 580            | 28-36 |
| 4-12                | Var. 489 | 10-20               |  | Var. 535            | 18-36 | Var. 581            | 28-34 |
| 4-10                | Var. 490 | 10-18               |  | Var. 536            | 18-34 | Var. 582            | 28-32 |
| 4-8                 | Var. 491 | 10-16               |  | Var. 537            | 18-32 | Var. 583            | 28-30 |
| 6-40                | Var. 492 | 10-14               |  | Var. 538            | 18-30 | Var. 584            | 30-40 |
| 6-38                | Var. 493 | 10-12               |  | Var. 539            | 18-28 | Var. 585            | 30-38 |
| 6-36                | Var. 494 | 12-40               |  | Var. 540            | 18-26 | Var. 586            | 30-36 |
| 6-34                | Var. 495 | 12-38               |  | Var. 541            | 18-24 | Var. 587            | 30-34 |
| 6-32                | Var. 496 | 12-36               |  | Var. 542            | 18-22 | Var. 588            | 30-32 |
| 6-30                | Var. 497 | 12-34               |  | Var. 543            | 18-20 | Var. 589            | 32-40 |
| 6-28                | Var. 498 | 12-32               |  | Var. 544            | 20-40 | Var. 590            | 32-38 |
| 6-26                | Var. 499 | 12-30               |  | Var. 545            | 20-38 | Var. 591            | 32-36 |
| 6-24                | Var. 500 | 12-28               |  | Var. 546            | 20-36 | Var. 592            | 32-34 |
| 6-22                | Var. 501 | 12-26               |  | Var. 547            | 20-34 | Var. 593            | 34-40 |
| 6-20                | Var. 502 | 12-24               |  | Var. 548            | 20-32 | Var. 594            | 36-38 |
| 6-18                | Var. 503 | 12-22               |  | Var. 549            | 20-30 | Var. 595            | 38-40 |
| Var. = Variación    |          |                     |  |                     |       |                     |       |

En algunas realizaciones, la composición de rVWF preparada mediante los métodos proporcionados en la presente puede caracterizarse de acuerdo con el porcentaje de moléculas de rVWF que están presentes en un multímero de rVWF de orden superior particular o un multímero más grande. Por ejemplo, en una realización, al menos 20 %

5 de las moléculas de rVWF en una composición de rVWF usada en los métodos descritos en la presente están presentes en un complejo oligomérico de al menos 10 subunidades. En otra realización, al menos 20 % de las moléculas de rVWF en una composición de rVWF usada en los métodos descritos en la presente están presentes en un complejo oligomérico de al menos 12 subunidades. En aun otras realizaciones, una composición de rVWF usada en los métodos proporcionados en la presente tiene un porcentaje mínimo (por ejemplo, tiene al menos X %) de las moléculas de rVWF presentes en un multímero de rVWF de orden superior particular o multímero más grande (por ejemplo, un multímero de al menos Y subunidades) de acuerdo con cualquiera de las variaciones de 134 a 457 que se encuentran en la Tabla 5 a la Tabla 7.

10 Tabla 5. Realizaciones ilustrativas para el porcentaje de moléculas de rVWF que están presentes en un multímero de rVWF de orden superior particular o multímero más grande que se encuentran en las composiciones y se utilizan en los métodos proporcionados en la presente.

| Cantidad mínima de subunidades en el multímero de rVWF |     |          |          |          |          |          |          |
|--------------------------------------------------------|-----|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
|                                                        |     | 6        | 8        | 10       | 12       | 14       | 16       |
| Porc<br>ental                                          | 10% | Var. 134 | Var. 152 | Var. 170 | Var. 188 | Var. 206 | Var. 224 |

|  |      |          |          |          |          |          |          |
|--|------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
|  | 15%  | Var. 135 | Var. 153 | Var. 171 | Var. 189 | Var. 207 | Var. 225 |
|  | 20%  | Var. 136 | Var. 154 | Var. 172 | Var. 190 | Var. 208 | Var. 226 |
|  | 25%  | Var. 137 | Var. 155 | Var. 173 | Var. 191 | Var. 209 | Var. 227 |
|  | 30%  | Var. 138 | Var. 156 | Var. 174 | Var. 192 | Var. 210 | Var. 228 |
|  | 35%  | Var. 139 | Var. 157 | Var. 175 | Var. 193 | Var. 211 | Var. 229 |
|  | 40 % | Var. 140 | Var. 158 | Var. 176 | Var. 194 | Var. 212 | Var. 230 |
|  | 45%  | Var. 141 | Var. 159 | Var. 177 | Var. 195 | Var. 213 | Var. 231 |
|  | 50%  | Var. 142 | Var. 160 | Var. 178 | Var. 196 | Var. 214 | Var. 232 |

|  |     |          |          |          |          |          |          |
|--|-----|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
|  | 55% | Var. 143 | Var. 161 | Var. 179 | Var. 197 | Var. 215 | Var. 233 |
|  | 60% | Var. 144 | Var. 162 | Var. 180 | Var. 198 | Var. 216 | Var. 234 |
|  | 65% | Var. 145 | Var. 163 | Var. 181 | Var. 199 | Var. 217 | Var. 235 |
|  | 70% | Var. 146 | Var. 164 | Var. 182 | Var. 200 | Var. 218 | Var. 236 |
|  | 75% | Var. 147 | Var. 165 | Var. 183 | Var. 201 | Var. 219 | Var. 237 |
|  | 80% | Var. 148 | Var. 166 | Var. 184 | Var. 202 | Var. 220 | Var. 238 |
|  | 85% | Var. 149 | Var. 167 | Var. 185 | Var. 203 | Var. 221 | Var. 239 |
|  | 90% | Var. 150 | Var. 168 | Var. 186 | Var. 204 | Var. 222 | Var. 240 |
|  | 95% | Var. 151 | Var. 169 | Var. 187 | Var. 205 | Var. 223 | Var. 241 |

Var. = Variación

- 5 Tabla 6. Realizaciones ilustrativas para el porcentaje de moléculas de rVWF que están presentes en un multímero de rVWF de orden superior particular o multímero más grande que se encuentran en las composiciones y se utilizan en los métodos proporcionados en la presente.

| Porcentaje mínimo de moléculas de rVWF | Cantidad mínima de subunidades en el multímero de rVWF |          |          |          |          |          |  |
|----------------------------------------|--------------------------------------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|--|
|                                        | 18                                                     | 20       | 22       | 24       | 26       | 28       |  |
| 10%                                    | Var. 242                                               | Var. 260 | Var. 278 | Var. 296 | Var. 314 | Var. 332 |  |
| 15%                                    | Var. 243                                               | Var. 261 | Var. 279 | Var. 297 | Var. 315 | Var. 333 |  |
| 20%                                    | Var. 244                                               | Var. 262 | Var. 280 | Var. 298 | Var. 316 | Var. 334 |  |
| 25%                                    | Var. 245                                               | Var. 263 | Var. 281 | Var. 299 | Var. 317 | Var. 335 |  |
| 30%                                    | Var. 246                                               | Var. 264 | Var. 282 | Var. 300 | Var. 318 | Var. 336 |  |
| 35%                                    | Var. 247                                               | Var. 265 | Var. 283 | Var. 301 | Var. 319 | Var. 337 |  |
| 40 %                                   | Var. 248                                               | Var. 266 | Var. 284 | Var. 302 | Var. 320 | Var. 338 |  |
| 45%                                    | Var. 249                                               | Var. 267 | Var. 285 | Var. 303 | Var. 321 | Var. 339 |  |
| 50%                                    | Var. 250                                               | Var. 268 | Var. 286 | Var. 304 | Var. 322 | Var. 340 |  |
| 55%                                    | Var. 251                                               | Var. 269 | Var. 287 | Var. 305 | Var. 323 | Var. 341 |  |
| 60%                                    | Var. 252                                               | Var. 270 | Var. 288 | Var. 306 | Var. 324 | Var. 342 |  |
| 65%                                    | Var. 253                                               | Var. 271 | Var. 289 | Var. 307 | Var. 325 | Var. 343 |  |
| 70%                                    | Var. 254                                               | Var. 272 | Var. 290 | Var. 308 | Var. 326 | Var. 344 |  |
| 75%                                    | Var. 255                                               | Var. 273 | Var. 291 | Var. 309 | Var. 327 | Var. 345 |  |
| 80%                                    | Var. 256                                               | Var. 274 | Var. 292 | Var. 310 | Var. 328 | Var. 346 |  |

|            |          |          |          |          |          |          |
|------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| <b>85%</b> | Var. 257 | Var. 275 | Var. 293 | Var. 311 | Var. 329 | Var. 347 |
| <b>90%</b> | Var. 258 | Var. 276 | Var. 294 | Var. 312 | Var. 330 | Var. 348 |
| <b>95%</b> | Var. 259 | Var. 277 | Var. 295 | Var. 313 | Var. 331 | Var. 349 |

Var. = Variación

5 Tabla 7. Realizaciones ilustrativas para el porcentaje de moléculas de rVWF que están presentes en un multímero de rVWF de orden superior particular o multímero más grande que se encuentran en las composiciones y se utilizan en los métodos proporcionados en la presente.

| Porcentaje mínimo de moléculas de rVWF | Cantidad mínima de subunidades en el multímero de rVWF |          |          |          |          |          |
|----------------------------------------|--------------------------------------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|
|                                        | 30                                                     | 32       | 34       | 36       | 38       | 40       |
| <b>10%</b>                             | Var. 350                                               | Var. 368 | Var. 386 | Var. 404 | Var. 422 | Var. 440 |
| <b>15%</b>                             | Var. 351                                               | Var. 369 | Var. 387 | Var. 405 | Var. 423 | Var. 441 |
| <b>20%</b>                             | Var. 352                                               | Var. 370 | Var. 388 | Var. 406 | Var. 424 | Var. 442 |
| <b>25%</b>                             | Var. 353                                               | Var. 371 | Var. 389 | Var. 407 | Var. 425 | Var. 443 |
| <b>30%</b>                             | Var. 354                                               | Var. 372 | Var. 390 | Var. 408 | Var. 426 | Var. 444 |
| <b>35%</b>                             | Var. 355                                               | Var. 373 | Var. 391 | Var. 409 | Var. 427 | Var. 445 |
| <b>40 %</b>                            | Var. 356                                               | Var. 374 | Var. 392 | Var. 410 | Var. 428 | Var. 446 |
| <b>45%</b>                             | Var. 357                                               | Var. 375 | Var. 393 | Var. 411 | Var. 429 | Var. 447 |
| <b>50%</b>                             | Var. 358                                               | Var. 376 | Var. 394 | Var. 412 | Var. 430 | Var. 448 |
| <b>55%</b>                             | Var. 359                                               | Var. 377 | Var. 395 | Var. 413 | Var. 431 | Var. 449 |
| <b>60%</b>                             | Var. 360                                               | Var. 378 | Var. 396 | Var. 414 | Var. 432 | Var. 450 |
| <b>65%</b>                             | Var. 361                                               | Var. 379 | Var. 397 | Var. 415 | Var. 433 | Var. 451 |
| <b>70%</b>                             | Var. 362                                               | Var. 380 | Var. 398 | Var. 416 | Var. 434 | Var. 452 |
| <b>75%</b>                             | Var. 363                                               | Var. 381 | Var. 399 | Var. 417 | Var. 435 | Var. 453 |
| <b>80%</b>                             | Var. 364                                               | Var. 382 | Var. 400 | Var. 418 | Var. 436 | Var. 454 |
| <b>85%</b>                             | Var. 365                                               | Var. 383 | Var. 401 | Var. 419 | Var. 437 | Var. 455 |
| <b>90%</b>                             | Var. 366                                               | Var. 384 | Var. 402 | Var. 420 | Var. 438 | Var. 456 |
| <b>95%</b>                             | Var. 367                                               | Var. 385 | Var. 403 | Var. 421 | Var. 439 | Var. 457 |

Var. = Variación

10 De acuerdo con lo anterior, el rVWF comprende un porcentaje significativo de multímeros de rVWF de alto peso molecular (HMW). En realizaciones adicionales, la composición de multímeros de rVWF HMW comprende al menos 10 %-80 % de decámeros de rVWF o multímeros de orden superior. En realizaciones adicionales, la composición comprende aproximadamente 10-95 %, 20-90 %, 30-85 %, 40-80 %, 50-75 %, 60-70 % de decámeros o multímeros de orden superior.

15 En realizaciones adicionales, la composición de multímeros de rVWF HMW comprende al menos aproximadamente 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % de decámeros o multímeros de orden superior.

20 La evaluación de la cantidad y el porcentaje de multímeros de rVWF puede realizarse mediante el uso de métodos conocidos en la técnica, que incluyen, de modo no taxativo, métodos que usan electroforesis y métodos de cromatografía de exclusión por tamaño para separar los multímeros de rVWF por tamaño, por ejemplo, tal como se describe en Cumming et ál., (J Clin Pathol. mayo de 1993; 46(5): 470-473).

25 Dichas técnicas pueden incluir, además, técnicas de inmunotransferencia (tales como transferencia Western), en las cuales el gel se inmunotransfiere con un anticuerpo radiomarcado contra VWF seguido por de detección quimioluminiscente (véase, por ejemplo, Wen et ál., (1993), J. Clin. Lab. Anal., 7: 317-323).

30 Los análisis adicionales para VWF incluyen ensayos de VWF:antígeno (VWF:Ag), VWF:cofactor de ristocetina (VWF:RCof) y VWF:actividad de unión de colágeno (VWF:CBA), que se usan a menudo para el diagnóstico y la clasificación de la enfermedad de Von Willebrand. (véase, por ejemplo, Favaloro et ál., Pathology, 1997, 29(4): 341-456.

En algunas realizaciones, la relación de la actividad procoagulante del rFVIII (IU rFVIII:C) con respecto a la actividad del cofactor de ristocetina de rVWF (IU rVWF:RCo) para el rVWF preparado de acuerdo con los métodos

de la presente invención es de entre 3:1 y 1:5. En realizaciones adicionales, la relación es de entre 2:1 y 1:4. En incluso otras realizaciones, la relación es de entre 5:2 y 1:4. En realizaciones adicionales, la relación es de entre 3:2 y 1:3. En incluso otras realizaciones, la relación es de aproximadamente 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 2:1, 2:3, 2:4, 2:5, 3:1, 3:2, 3:4, o 3:5. En realizaciones adicionales, la relación es de entre 1:1 y 1:2. En aun otras realizaciones, 5 la relación es de 1:1:1, 1:2:1, 1:3:1, 1:4:1, 1:5:1, 1:6:1, 1:7:1, 1:8:1, 1:9:1, o 2:1. En determinadas realizaciones, la relación de la actividad procoagulante del rFVIII (IU rFVIII:C) con respecto a la actividad del cofactor de ristocetina de rVWF (IU rVWF:RCO) en una composición útil para un método descrito en la presente se selecciona de las variaciones 1988 a 2140 que se encuentran en la Tabla 8.

10 Tabla 8. Realizaciones de ejemplo para la relación de la actividad procoagulante de rFVIII (IU rFVIII:C) respecto a la actividad del cofactor de ristocetina de rVWF (IU rVWF:RCO) en las composiciones y que se utilizan en los métodos proporcionados en la presente.

| (IU rFVIII:C)<br>a (IU<br>rVWF:RCO) |           |
|-------------------------------------|-----------|-------------------------------------|-----------|-------------------------------------|-----------|-------------------------------------|-----------|
| 4:1                                 | Var. 1988 | 3:1-3:5                             | Var. 2027 | 4:3-1:4                             | Var. 2065 | 4:5-2:3                             | Var. 2103 |
| 3:1                                 | Var. 1989 | 3:1-2:3                             | Var. 2028 | 4:3-1:3                             | Var. 2066 | 4:5-3:4                             | Var. 2104 |
| 2:1                                 | Var. 1990 | 3:1-3:4                             | Var. 2029 | 4:3-2:5                             | Var. 2067 | 3:4-1:6                             | Var. 2105 |
| 3:2                                 | Var. 1991 | 3:1-4:5                             | Var. 2030 | 4:3-1:2                             | Var. 2068 | 3:4-1:5                             | Var. 2106 |
| 4:3                                 | Var. 1992 | 3:1-5:6                             | Var. 2031 | 4:3-3:5                             | Var. 2069 | 3:4-1:4                             | Var. 2107 |
| 1:1                                 | Var. 1993 | 3:1-1:1                             | Var. 2032 | 4:3-2:3                             | Var. 2070 | 3:4-1:3                             | Var. 2108 |
| 5:6                                 | Var. 1994 | 3:1-4:3                             | Var. 2033 | 4:3-3:4                             | Var. 2071 | 3:4-2:5                             | Var. 2109 |
| 4:5                                 | Var. 1995 | 3:1-3:2                             | Var. 2034 | 4:3-4:5                             | Var. 2072 | 3:4-1:2                             | Var. 2110 |
| 3:4                                 | Var. 1996 | 3:1-2:1                             | Var. 2035 | 4:3-5:6                             | Var. 2073 | 3:4-3:5                             | Var. 2111 |
| 2:3                                 | Var. 1997 | 2:1-1:6                             | Var. 2036 | 4:3-1:1                             | Var. 2074 | 3:4-2:3                             | Var. 2112 |
| 3:5                                 | Var. 1998 | 2:1-1:5                             | Var. 2037 | 1:1-1:6                             | Var. 2075 | 2:3-1:6                             | Var. 2113 |
| 1:2                                 | Var. 1999 | 2:1-1:4                             | Var. 2038 | 1:1-1:5                             | Var. 2076 | 2:3-1:5                             | Var. 2114 |
| 2:5                                 | Var. 2000 | 2:1-1:3                             | Var. 2039 | 1:1-1:4                             | Var. 2077 | 2:3-1:4                             | Var. 2115 |
| 1:3                                 | Var. 2001 | 2:1-2:5                             | Var. 2040 | 1:1-1:3                             | Var. 2078 | 2:3-1:3                             | Var. 2116 |
| 1:4                                 | Var. 2002 | 2:1-1:2                             | Var. 2041 | 1:1-2:5                             | Var. 2079 | 2:3-2:5                             | Var. 2117 |
| 1:5                                 | Var. 2003 | 2:1-3:5                             | Var. 2042 | 1:1-1:2                             | Var. 2080 | 2:3-1:2                             | Var. 2118 |
| 1:6                                 | Var. 2004 | 2:1-2:3                             | Var. 2043 | 1:1-3:5                             | Var. 2081 | 2:3-3:5                             | Var. 2119 |
| 4:1-1:6                             | Var. 2005 | 2:1-3:4                             | Var. 2044 | 1:1-2:3                             | Var. 2082 | 3:5-1:6                             | Var. 2120 |
| 4:1-1:5                             | Var. 2006 | 2:1-4:5                             | Var. 2045 | 1:1-3:4                             | Var. 2083 | 3:5-1:5                             | Var. 2121 |
| 4:1-1:4                             | Var. 2007 | 2:1-5:6                             | Var. 2046 | 1:1-4:5                             | Var. 2084 | 3:5-1:4                             | Var. 2122 |
| 4:1-1:3                             | Var. 2008 | 2:1-1:1                             | Var. 2047 | 1:1-5:6                             | Var. 2085 | 3:5-1:3                             | Var. 2123 |
| 4:1-2:5                             | Var. 2009 | 2:1-4:3                             | Var. 2048 | 5:6-1:6                             | Var. 2086 | 3:5-2:5                             | Var. 2124 |
| 4:1-1:2                             | Var. 2010 | 2:1-3:2                             | Var. 2049 | 5:6-1:5                             | Var. 2087 | 3:5-1:2                             | Var. 2125 |
| 4:1-3:5                             | Var. 2011 | 3:2-1:6                             | Var. 2050 | 5:6-1:4                             | Var. 2088 | 1:2-1:6                             | Var. 2126 |
| 4:1-2:3                             | Var. 2012 | 3:2-1:5                             | Var. 2051 | 5:6-1:3                             | Var. 2089 | 1:2-1:5                             | Var. 2127 |
| 4:1-3:4                             | Var. 2013 | 3:2-1:4                             | Var. 2052 | 5:6-2:5                             | Var. 2090 | 1:2-1:4                             | Var. 2128 |
| 4:1-4:5                             | Var. 2014 | 3:2-1:3                             | Var. 2053 | 5:6-1:2                             | Var. 2091 | 1:2-1:3                             | Var. 2129 |
| 4:1-5:6                             | Var. 2015 | 3:2-2:5                             | Var. 2054 | 5:6-3:5                             | Var. 2092 | 1:2-2:5                             | Var. 2130 |
| 4:1-1:1                             | Var. 2016 | 3:2-1:2                             | Var. 2055 | 5:6-2:3                             | Var. 2093 | 2:5-1:6                             | Var. 2131 |
| 4:1-4:3                             | Var. 2017 | 3:2-3:5                             | Var. 2056 | 5:6-3:4                             | Var. 2094 | 2:5-1:5                             | Var. 2132 |
| 4:1-3:2                             | Var. 2018 | 3:2-2:3                             | Var. 2057 | 5:6-4:5                             | Var. 2095 | 2:5-1:4                             | Var. 2133 |
| 4:1-2:1                             | Var. 2019 | 3:2-3:4                             | Var. 2058 | 4:5-1:6                             | Var. 2096 | 2:5-1:3                             | Var. 2134 |
| 4:1-3:1                             | Var. 2020 | 3:2-4:5                             | Var. 2059 | 4:5-1:5                             | Var. 2097 | 1:3-1:6                             | Var. 2135 |
| 3:1-1:6                             | Var. 2021 | 3:2-5:6                             | Var. 2060 | 4:5-1:4                             | Var. 2098 | 1:3-1:5                             | Var. 2136 |
| 3:1-1:5                             | Var. 2022 | 3:2-1:1                             | Var. 2061 | 4:5-1:3                             | Var. 2099 | 1:3-1:4                             | Var. 2137 |

| (IU rFVIII:C)<br>a (IU<br>rVWF:RCO) |           | (IU rFVIII:C)<br>a (IU<br>rVWF:RCO) |           | (IU rFVIII:C)<br>a (IU<br>rVWF:RCO) |           | (IU rFVIII:C)<br>a (IU<br>rVWF:RCO) |           |
|-------------------------------------|-----------|-------------------------------------|-----------|-------------------------------------|-----------|-------------------------------------|-----------|
| 3:1-1:4                             | Var. 2023 | 3:2-4:3                             | Var. 2062 | 4:5-2:5                             | Var. 2100 | 1:4-1:6                             | Var. 2138 |
| 3:1-1:3                             | Var. 2024 | 4:3-1:6                             | Var. 2063 | 4:5-1:2                             | Var. 2101 | 1:4-1:5                             | Var. 2139 |
| 3:1-2:5                             | Var. 2025 | 4:3-1:5                             | Var. 2064 | 4:5-3:5                             | Var. 2102 | 1:5-1:6                             | Var. 2140 |
| 3:1-1:2                             | Var. 2026 |                                     |           |                                     |           |                                     |           |
| Var. = Variación                    |           |                                     |           |                                     |           |                                     |           |

En realizaciones adicionales, los multímeros de rVWF de orden superior de la invención son estables durante aproximadamente 1 a aproximadamente 90 horas después de la administración. En incluso otras realizaciones, los multímeros de rVWF de orden superior son estables durante aproximadamente 5-80, 10-70, 15-60, 20-50, 25-40, 30-35 horas después de la administración. En aun otras realizaciones, los multímeros de rVWF de orden superior son estables durante al menos 3, 6, 12, 18, 24, 36, 48, 72 horas después de la administración. En determinadas realizaciones, la estabilidad de los multímeros de rVWF se evalúa *in vitro*.

- 5 En una realización, los multímeros de rVWF de orden superior usados en las composiciones y los métodos que se proporcionan en la presente tienen una semivida de al menos 12 horas después de la administración. En otra realización los multímeros de rVWF de orden superior tienen una semivida de al menos 24 horas después de la administración. En aun otras realizaciones, los multímeros de rVWF de orden superior tienen una semivida seleccionada de las variaciones de 642 a 1045 que se encuentran en la Tabla 9.
- 10 15 Tabla 9. Realizaciones ilustrativas para la semivida de multímeros de rVWF de orden superior que se encuentran en las composiciones preparadas mediante los métodos que se proporcionan en la presente.

| Horas       |          | Horas |          | Horas |          | Horas |          |
|-------------|----------|-------|----------|-------|----------|-------|----------|
| al menos 1  | Var. 642 | 4-22  | Var. 743 | 14-78 | Var. 844 | 24-30 | Var. 945 |
| al menos 2  | Var. 643 | 4-20  | Var. 744 | 14-72 | Var. 845 | 24-27 | Var. 946 |
| al menos 3  | Var. 644 | 4-18  | Var. 745 | 14-66 | Var. 846 | 27-90 | Var. 947 |
| al menos 4  | Var. 645 | 4-16  | Var. 746 | 14-60 | Var. 847 | 27-84 | Var. 948 |
| al menos 5  | Var. 646 | 4-14  | Var. 747 | 14-54 | Var. 848 | 27-78 | Var. 949 |
| al menos 6  | Var. 647 | 4-12  | Var. 748 | 14-48 | Var. 849 | 27-72 | Var. 950 |
| al menos 7  | Var. 648 | 4-10  | Var. 749 | 14-45 | Var. 850 | 27-66 | Var. 951 |
| al menos 8  | Var. 649 | 4-8   | Var. 750 | 14-42 | Var. 851 | 27-60 | Var. 952 |
| al menos 9  | Var. 650 | 4-6   | Var. 751 | 14-39 | Var. 852 | 27-54 | Var. 953 |
| al menos 10 | Var. 651 | 6-90  | Var. 752 | 14-36 | Var. 853 | 27-48 | Var. 954 |
| al menos 11 | Var. 652 | 6-84  | Var. 753 | 14-33 | Var. 854 | 30-90 | Var. 955 |
| al menos 12 | Var. 653 | 6-78  | Var. 754 | 14-30 | Var. 855 | 30-84 | Var. 956 |
| al menos 14 | Var. 654 | 6-72  | Var. 755 | 14-27 | Var. 856 | 30-78 | Var. 957 |
| al menos 16 | Var. 655 | 6-66  | Var. 756 | 14-24 | Var. 857 | 30-72 | Var. 958 |
| al menos 18 | Var. 656 | 6-60  | Var. 757 | 14-22 | Var. 858 | 30-66 | Var. 959 |
| al menos 20 | Var. 657 | 6-54  | Var. 758 | 14-20 | Var. 859 | 30-60 | Var. 960 |
| al menos 22 | Var. 658 | 6-48  | Var. 759 | 14-18 | Var. 860 | 30-54 | Var. 961 |
| al menos 24 | Var. 659 | 6-45  | Var. 760 | 14-16 | Var. 861 | 30-48 | Var. 962 |
| al menos 27 | Var. 660 | 6-42  | Var. 761 | 16-90 | Var. 862 | 30-45 | Var. 963 |
| al menos 30 | Var. 661 | 6-39  | Var. 762 | 16-84 | Var. 863 | 30-42 | Var. 964 |
| al menos 33 | Var. 662 | 6-36  | Var. 763 | 16-78 | Var. 864 | 30-39 | Var. 965 |
| al menos 36 | Var. 663 | 6-33  | Var. 764 | 16-72 | Var. 865 | 30-36 | Var. 966 |
| al menos 39 | Var. 664 | 6-30  | Var. 765 | 16-66 | Var. 866 | 30-33 | Var. 967 |
| al menos 42 | Var. 665 | 6-27  | Var. 766 | 16-60 | Var. 867 | 33-90 | Var. 968 |
| al menos 45 | Var. 666 | 6-24  | Var. 767 | 16-54 | Var. 868 | 33-84 | Var. 969 |
| al menos 48 | Var. 667 | 6-22  | Var. 768 | 16-48 | Var. 869 | 33-78 | Var. 970 |

# ES 2 986 574 T3

| Horas       |          | Horas |          | Horas |          | Horas |           |
|-------------|----------|-------|----------|-------|----------|-------|-----------|
| al menos 54 | Var. 668 | 6-20  | Var. 769 | 16-45 | Var. 870 | 33-72 | Var. 971  |
| al menos 60 | Var. 669 | 6-18  | Var. 770 | 16-42 | Var. 871 | 33-66 | Var. 972  |
| al menos 66 | Var. 670 | 6-16  | Var. 771 | 16-39 | Var. 872 | 33-60 | Var. 973  |
| al menos 72 | Var. 671 | 6-14  | Var. 772 | 16-36 | Var. 873 | 33-54 | Var. 974  |
| al menos 78 | Var. 672 | 6-12  | Var. 773 | 16-33 | Var. 874 | 33-48 | Var. 975  |
| al menos 84 | Var. 673 | 6-10  | Var. 774 | 16-30 | Var. 875 | 33-45 | Var. 976  |
| al menos 90 | Var. 674 | 6-8   | Var. 775 | 16-27 | Var. 876 | 33-42 | Var. 977  |
| 2-90        | Var. 675 | 8-90  | Var. 776 | 16-24 | Var. 877 | 33-29 | Var. 978  |
| 2-84        | Var. 676 | 8-84  | Var. 777 | 16-22 | Var. 878 | 33-36 | Var. 979  |
| 2-78        | Var. 677 | 8-78  | Var. 778 | 16-20 | Var. 879 | 36-90 | Var. 980  |
| 2-72        | Var. 678 | 8-72  | Var. 779 | 16-18 | Var. 880 | 36-84 | Var. 981  |
| 2-66        | Var. 679 | 8-66  | Var. 780 | 18-90 | Var. 881 | 36-78 | Var. 982  |
| 2-60        | Var. 680 | 8-60  | Var. 781 | 18-84 | Var. 882 | 36-72 | Var. 983  |
| 2-54        | Var. 681 | 8-54  | Var. 782 | 18-78 | Var. 883 | 36-66 | Var. 984  |
| 2-48        | Var. 682 | 8-48  | Var. 783 | 18-72 | Var. 884 | 36-60 | Var. 985  |
| 2-45        | Var. 683 | 8-45  | Var. 784 | 18-66 | Var. 885 | 36-54 | Var. 986  |
| 2-42        | Var. 684 | 8-42  | Var. 785 | 18-60 | Var. 886 | 36-48 | Var. 987  |
| 2-39        | Var. 685 | 8-39  | Var. 786 | 18-54 | Var. 887 | 36-45 | Var. 988  |
| 2-36        | Var. 686 | 8-36  | Var. 787 | 18-48 | Var. 888 | 36-42 | Var. 989  |
| 2-33        | Var. 687 | 8-33  | Var. 788 | 18-45 | Var. 889 | 36-39 | Var. 990  |
| 2-30        | Var. 688 | 8-30  | Var. 789 | 18-42 | Var. 890 | 39-90 | Var. 991  |
| 2-27        | Var. 689 | 8-27  | Var. 790 | 18-39 | Var. 891 | 39-84 | Var. 992  |
| 2-24        | Var. 690 | 8-24  | Var. 791 | 18-36 | Var. 892 | 39-78 | Var. 993  |
| 2-22        | Var. 691 | 8-22  | Var. 792 | 18-33 | Var. 893 | 39-72 | Var. 994  |
| 2-20        | Var. 692 | 8-20  | Var. 793 | 18-30 | Var. 894 | 39-66 | Var. 995  |
| 2-18        | Var. 693 | 8-18  | Var. 794 | 18-27 | Var. 895 | 39-60 | Var. 996  |
| 2-16        | Var. 694 | 8-16  | Var. 795 | 18-24 | Var. 896 | 39-54 | Var. 997  |
| 2-14        | Var. 695 | 8-14  | Var. 796 | 18-22 | Var. 897 | 39-48 | Var. 998  |
| 2-12        | Var. 696 | 8-12  | Var. 797 | 18-20 | Var. 898 | 39-45 | Var. 999  |
| 2-10        | Var. 697 | 8-10  | Var. 798 | 20-90 | Var. 899 | 39-42 | Var. 1000 |
| 2-8         | Var. 698 | 10-90 | Var. 799 | 20-84 | Var. 900 | 42-90 | Var. 1001 |
| 2-6         | Var. 699 | 10-84 | Var. 800 | 20-78 | Var. 901 | 42-84 | Var. 1002 |
| 2-4         | Var. 700 | 10-78 | Var. 801 | 20-72 | Var. 902 | 42-78 | Var. 1003 |
| 3-90        | Var. 701 | 10-72 | Var. 802 | 20-66 | Var. 903 | 42-72 | Var. 1004 |
| 3-84        | Var. 702 | 10-66 | Var. 803 | 20-60 | Var. 904 | 42-66 | Var. 1005 |
| 3-78        | Var. 703 | 10-60 | Var. 804 | 20-54 | Var. 905 | 42-60 | Var. 1006 |
| 3-72        | Var. 704 | 10-54 | Var. 805 | 20-48 | Var. 906 | 42-54 | Var. 1007 |
| 3-66        | Var. 705 | 10-48 | Var. 806 | 20-45 | Var. 907 | 42-48 | Var. 1008 |
| 3-60        | Var. 706 | 10-45 | Var. 807 | 20-42 | Var. 908 | 42-45 | Var. 1009 |
| 3-54        | Var. 707 | 10-42 | Var. 808 | 20-39 | Var. 909 | 45-90 | Var. 1010 |
| 3-48        | Var. 708 | 10-39 | Var. 809 | 20-36 | Var. 910 | 45-84 | Var. 1011 |
| 3-45        | Var. 709 | 10-36 | Var. 810 | 20-33 | Var. 911 | 45-78 | Var. 1012 |
| 3-42        | Var. 710 | 10-33 | Var. 811 | 20-30 | Var. 912 | 45-72 | Var. 1013 |
| 3-39        | Var. 711 | 10-30 | Var. 812 | 20-27 | Var. 913 | 45-66 | Var. 1014 |
| 3-36        | Var. 712 | 10-27 | Var. 813 | 20-24 | Var. 914 | 45-60 | Var. 1015 |

| Horas            |          | Horas |          | Horas |          | Horas |           |
|------------------|----------|-------|----------|-------|----------|-------|-----------|
| 3-33             | Var. 713 | 10-24 | Var. 814 | 20-22 | Var. 915 | 45-54 | Var. 1016 |
| 3-30             | Var. 714 | 10-22 | Var. 815 | 22-90 | Var. 916 | 45-48 | Var. 1017 |
| 3-27             | Var. 715 | 10-20 | Var. 816 | 22-84 | Var. 917 | 48-90 | Var. 1018 |
| 3-24             | Var. 716 | 10-18 | Var. 817 | 22-78 | Var. 918 | 48-84 | Var. 1019 |
| 3-22             | Var. 717 | 10-16 | Var. 818 | 22-72 | Var. 919 | 48-78 | Var. 1020 |
| 3-20             | Var. 718 | 10-14 | Var. 819 | 22-66 | Var. 920 | 48-72 | Var. 1021 |
| 3-18             | Var. 719 | 10-12 | Var. 820 | 22-60 | Var. 921 | 48-66 | Var. 1022 |
| 3-16             | Var. 720 | 12-90 | Var. 821 | 22-54 | Var. 922 | 48-60 | Var. 1023 |
| 3-14             | Var. 721 | 12-84 | Var. 822 | 22-48 | Var. 923 | 48-54 | Var. 1024 |
| 3-12             | Var. 722 | 12-78 | Var. 823 | 22-45 | Var. 924 | 54-90 | Var. 1025 |
| 3-10             | Var. 723 | 12-72 | Var. 824 | 22-42 | Var. 925 | 54-84 | Var. 1026 |
| 3-8              | Var. 724 | 12-66 | Var. 825 | 22-39 | Var. 926 | 54-78 | Var. 1027 |
| 3-6              | Var. 725 | 12-60 | Var. 826 | 22-36 | Var. 927 | 54-72 | Var. 1028 |
| 3-4              | Var. 726 | 12-54 | Var. 827 | 22-33 | Var. 928 | 54-66 | Var. 1029 |
| 4-90             | Var. 727 | 12-48 | Var. 828 | 22-30 | Var. 929 | 54-60 | Var. 1030 |
| 4-84             | Var. 728 | 12-45 | Var. 829 | 22-27 | Var. 930 | 60-90 | Var. 1031 |
| 4-78             | Var. 729 | 12-42 | Var. 830 | 22-24 | Var. 931 | 60-84 | Var. 1032 |
| 4-72             | Var. 730 | 12-39 | Var. 831 | 24-90 | Var. 932 | 60-78 | Var. 1033 |
| 4-66             | Var. 731 | 12-36 | Var. 832 | 24-84 | Var. 933 | 60-72 | Var. 1034 |
| 4-60             | Var. 732 | 12-33 | Var. 833 | 24-78 | Var. 934 | 60-66 | Var. 1035 |
| 4-54             | Var. 733 | 12-30 | Var. 834 | 24-72 | Var. 935 | 66-90 | Var. 1036 |
| 4-48             | Var. 734 | 12-27 | Var. 835 | 24-66 | Var. 936 | 66-84 | Var. 1037 |
| 4-45             | Var. 735 | 12-24 | Var. 836 | 24-60 | Var. 937 | 66-78 | Var. 1038 |
| 4-42             | Var. 736 | 12-22 | Var. 837 | 24-54 | Var. 938 | 66-72 | Var. 1039 |
| 4-39             | Var. 737 | 12-20 | Var. 838 | 24-48 | Var. 939 | 72-90 | Var. 1040 |
| 4-36             | Var. 738 | 12-18 | Var. 839 | 24-45 | Var. 940 | 72-84 | Var. 1041 |
| 4-33             | Var. 739 | 12-16 | Var. 840 | 24-42 | Var. 941 | 72-78 | Var. 1042 |
| 4-30             | Var. 740 | 12-14 | Var. 841 | 24-39 | Var. 942 | 78-90 | Var. 1043 |
| 4-27             | Var. 741 | 14-90 | Var. 842 | 24-36 | Var. 943 | 78-84 | Var. 1044 |
| 4-24             | Var. 742 | 14-84 | Var. 843 | 24-33 | Var. 944 | 84-90 | Var. 1045 |
| Var. = Variación |          |       |          |       |          |       |           |

En algunas realizaciones, el pro-VWF y/o rVWF purificado de acuerdo con la presente invención no se modifica con ninguna conjugación, postraducción o modificación covalente. En realizaciones particulares, el pro-VWF y/o rVWF purificado de la presente invención no se modifica con un polímero soluble en agua, que incluye de modo no taxativo, un polietilenglicol (PEG), un propilenglicol, un polioxialquileno, un ácido polisiálico, almidón de hidroxiletilo, un resto de poli-carbohidrato, y similares.

En algunas realizaciones, el pro-VWF y/o rVWF purificado de acuerdo con la presente invención se modifica a través de conjugación, modificación postraduccional o modificación covalente, que incluyen modificaciones en los residuos del extremo N o C, así como modificaciones de las cadenas laterales seleccionadas, por ejemplo, en grupos sulfhidrilo libres, aminas primarias y grupos hidroxilo. En una realización, un polímero soluble en agua se enlaza a la proteína (directamente o mediante un enlazador) mediante un grupo lisina u otra amina primaria. En algunas realizaciones, el pro-VWF y/o rVWF purificado de la presente invención pueden modificarse mediante conjugación de un polímero soluble en agua que incluye, de modo no taxativo, un polietilenglicol (PEG), un propilenglicol, un polioxialquileno, un ácido polisiálico, almidón de hidroxiletilo, un resto de poli-carbohidrato, y similares.

Los polímeros solubles en agua que pueden usarse para modificar el pro-VWF y/o rVWF purificado incluyen estructuras lineales y ramificadas. Los polímeros conjugados pueden unirse directamente a las proteínas de coagulación de la invención o, alternativamente, pueden unirse a través de un resto enlazador. Los ejemplos no

taxativos de conjugación de proteínas con polímeros solubles en agua pueden encontrarse en las patentes estadounidenses núm. 4,640,835; 4,496,689; 4,301,144; 4,670,417; 4,791,192, y 4,179,337, así como en Abuchowski y Davis "Enzymes as Drugs", Holcemberg y Roberts, Eds., págs. 367 383, John Wiley e hijos, Nueva York (1981), y Hermanson G., Bioconjugate Techniques 2.<sup>a</sup> Ed., Academic Press, Inc. 2008.

5 La conjugación de proteínas puede realizarse mediante una serie de técnicas conocidas en la técnica, por ejemplo, véase Hermanson G., Bioconjugate Techniques 2.<sup>a</sup> Ed., Academic Press, Inc. 2008. Los ejemplos incluyen el enlace a través de enlace peptídico entre un grupo carboxilo en uno de la proteína de coagulación o el resto polimérico soluble en agua y un grupo amina del otro, o un enlace de éster entre un grupo carboxilo de uno y un grupo hidroxilo del otro. Otro enlace mediante el cual una proteína de coagulación de la invención puede conjugarse con un compuesto polimérico soluble en agua es a través de una base de Schiff, entre un grupo amino libre en el resto polimérico que reacciona con un grupo aldehído formado en el extremo no reductor del polímero mediante oxidación de peryodato (Jennings y Lugowski, J. Immunol. 1981; 127:1011-8; Fernandes y Gregoradis, Biochim Biophys Acta. 1997; 1341: 26-34). La base de Schiff puede estabilizarse mediante la reducción específica con NaCNBH<sub>3</sub> para formar una amina secundaria. Un enfoque alternativo es la generación de grupos amino libres terminales en el polímero mediante la aminación reductiva con NH<sub>4</sub>Cl después de la oxidación previa. Se pueden utilizar reactivos bifuncionales para unir dos grupos amino o dos grupos hidroxilo. Por ejemplo, un polímero que contiene un grupo amino puede acoplarse a un grupo amino de la proteína de coagulación con reactivos como BS3 (Bis(sulfosuccinimidil)suberato/Pierce, Rockford, Ill). Además, pueden usarse reactivos de reticulación heterobifuncionales como Sulfo-EMCS éster de (N-ε-Maleimidocaproiloxi) sulfosuccinimida/Pierce), por ejemplo, para unir grupos amina y tiol. En otras realizaciones, puede usarse el grupo reactivo con aldehído, tal como alcóxido de PEG más dietil acetal de bromoacetaldehído; PEG más DMSO y anhídrido acético, y cloruro de PEG más el fenóxido de 4-hidroxibenzaldehído, ésteres activos de succinimidilo, PEG y ditiocarbonato activado, 2,4,5-triclorofenilcloroformiato y PEG activado con P-nitrofenilcloroformiato en la conjugación de una proteína de coagulación.

30 Otro método para medir la actividad biológica de VWF es el ensayo de unión de colágeno, que se basa en la tecnología ELISA (Brown y Bosak, Thromb. Res., 1986, 43:303-311; Favaloro, Thromb. Haemost., 2000, 83 127-135). Una placa de microtitulación se recubre con colágeno tipo I o III. Luego, el VWF se une a la superficie del colágeno y posteriormente se detecta con un anticuerpo políclonal marcado con enzimas. La última etapa es una reacción de sustrato, que puede controlarse fotométricamente con un lector de ELISA.

35 Los ensayos inmunológicos de los factores de von Willebrand (VWF:Ag) son inmunoensayos que miden la concentración de la proteína de VWF en el plasma. No dan ningún indicio sobre la función del VWF. Existen varios métodos para medir VWF:Ag y estos incluyen el ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) o inmunoensayos de látex automatizados (LIA). Actualmente, muchos laboratorios usan un inmunoensayo de látex completamente automatizado. Históricamente, los laboratorios utilizaron una variedad de técnicas incluido el electroinmunoensayo Laurell "Laurell Rockets", pero hoy en día tienen un uso poco frecuente en la mayoría de los laboratorios.

### 40 III. Kits

45 Como un aspecto adicional, la invención incluye kits que comprenden una o más composiciones envasadas de forma que facilite su uso para la administración a sujetos. En una realización, dicho kit incluye una formulación farmacéutica descrita en la presente (por ejemplo, una composición que comprende un péptido o proteína terapéutica), envasada en un recipiente tal como una botella o frasco sellados, con una etiqueta, pegada al recipiente o incluida en el envase, que describe el uso del compuesto o composición para poner en práctica el método. En una realización, la formulación farmacéutica se envasa en el recipiente de forma que la cantidad de espacio vacío en el recipiente (por ejemplo, la cantidad de aire entre la formulación líquida y la parte superior del recipiente) sea muy pequeña. Preferentemente, la cantidad de espacio vacío es insignificante (por ejemplo, casi nula). En una realización, el kit contiene un primer recipiente que tiene una composición de péptido o proteína terapéutica y un segundo recipiente que tiene una solución de reconstitución fisiológicamente aceptable para la composición. En un aspecto, la formulación farmacéutica se envasa en una forma de dosificación unitaria. El kit puede incluir, además, un dispositivo adecuado para la administración de la formulación farmacéutica de acuerdo con una vía específica de administración. Preferentemente, el kit contiene una etiqueta que describe el uso de las formulaciones farmacéuticas.

### IV. rVWF para métodos de tratamiento de hemorragia GI en pacientes con VWD grave

50 Una de las ventajas de administrar rVWF a sujetos con VWD grave para el tratamiento previo a la cirugía es que la mayor actividad específica de rVWF en comparación con pdVWF permite flexibilidad en la cantidad de rVWF administrada y la cantidad de veces que el sujeto vuelve a recibir la dosis. Tal como se apreciará y como se discute en más detalle en la presente, el FVIII coadministrado puede ser recombinante o derivado de plasma.

55 Se realizan administraciones únicas o múltiples de rVWF con el patrón y los niveles de dosis seleccionados por el médico tratante. Para la prevención o el tratamiento de la enfermedad, la dosificación adecuada depende del tipo

de enfermedad a tratar (por ejemplo, enfermedad de von Willebrand), la gravedad y curso de la enfermedad, si se administra el fármaco para fines preventivos o terapéuticos, la terapia previa, la historia clínica del paciente y la respuesta al fármaco, y el criterio del médico tratante.

- 5 En algunos aspectos, el rVWF se administra antes de un procedimiento quirúrgico a un sujeto en un intervalo de 40-60 UI/kg, por ejemplo, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 20-60, 35-70, 20-40, 35-60, 45-60, 45-55, 45-50, 50-60, 55-60, o 50-55 UI/kg. En algunas realizaciones, el rVWF se administra entre 12 horas y 24 horas, por ejemplo, 12 horas, 13 horas, 14 horas, 15 horas, 16 horas, 17 horas, 18 horas, 19 horas, 20 horas, 21 horas, 22 horas, 23 horas, 24 horas, 12 horas y 24 horas, 14 horas y 24 horas, 16 y 10 24 horas, 18 horas y 24 horas, o 20 horas y 24 horas antes del procedimiento quirúrgico. En algunos aspectos, no se administra el Factor VIII (FVIII) con el rVWF antes del procedimiento quirúrgico.

En algunos casos, el procedimiento quirúrgico se selecciona del grupo que consiste en cirugía mayor, cirugía menor, y cirugía oral

- 15 10 En algunas realizaciones, al sujeto se le administran 40-60 UI/kg del rVWF entre 12 horas y 24 horas antes de una cirugía mayor.

- 20 En algunas realizaciones, al sujeto se le administra 50-60 UI/kg del rVWF entre 12 horas y 24 horas antes de una cirugía menor.

25 Las composiciones de rVWF pueden estar contenidas en formulaciones farmacéuticas, tal como se describe en la presente. Dichas formulaciones pueden administrarse por vía oral, tópica, transdérmica, parenteral, mediante aspersión para inhalación, por vía vaginal, rectal o mediante inyección intracranal. El término parenteral tal como se usa en la presente incluye inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares, inyección intracisternal o técnicas de infusión. También se contempla la administración por inyección intravenosa, intradérmica, intramuscular, intramamaria, intraperitoneal, intratecal, retrobulbar, intrapulmonar y/o implante quirúrgico en un sitio particular. Generalmente, las composiciones esencialmente no contienen pirógenos, así como otras impurezas que pueden ser dañinas para el receptor.

- 30 30 En un aspecto, las formulaciones de la invención se administran mediante un bolo inicial seguido por una infusión continua para mantener los niveles terapéuticos en circulación del producto farmacéutico. Como otro ejemplo, el compuesto de la invención se administra como una dosis única. Los expertos en la técnica optimizarán fácilmente las dosificaciones y los regímenes de administración eficaces determinados por la buena práctica médica y la condición clínica del paciente individual. La vía de administración puede ser, de modo no taxativo, administración intravenosa, intraperitoneal, subcutánea o intramuscular. La frecuencia de la dosificación depende de los parámetros de farmacocinética de los agentes y la vía de administración. La formulación farmacéutica óptima es determinada por un experto en la técnica dependiendo de la vía de administración y dosis deseada. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18.<sup>a</sup> Ed., 1990, Mack Publishing Co., Easton, Pa. 18042 páginas 40 1435-1712.

45 Esas formulaciones influyen en el estado físico, la estabilidad, la velocidad de liberación in vivo y la velocidad de eliminación in vivo de los agentes que se administran. En virtud de la vía de administración, se calcula una dosis adecuada de acuerdo con el peso corporal, el área de la superficie del cuerpo o el tamaño del órgano. Las dosificaciones adecuadas pueden determinarse a través del uso de ensayos establecidos para determinar los niveles de las dosificaciones en sangre junto con datos de respuesta a la dosis adecuada. El régimen de dosificación final es determinado por el médico tratante, considerando varios factores que modifican la acción de los fármacos, por ejemplo, la actividad específica del fármaco, la gravedad del daño y la capacidad de respuesta del paciente, la edad, condición, peso corporal, sexo y dieta del paciente, la gravedad de cualquier infección, hora de administración y otros factores clínicos. A modo de ejemplo, una dosis típica de un VWF recombinante de la presente invención es aproximadamente 50 UI/kg, igual a 500 µg/kg. A medida que se llevan a cabo los estudios, surgirá información adicional con respecto a los niveles de dosificación adecuados y la duración del tratamiento para varias enfermedades y afecciones.

- 55 55 La puesta en práctica de la presente invención puede emplear, a menos que se indique de otra modo, técnicas y descripciones convencionales de química orgánica, tecnología de polímeros, biología molecular (que incluye técnicas recombinantes), biología celular, bioquímica e inmunología, las cuales se encuentran comprendidas dentro del conocimiento de la técnica. Dichas técnicas convencionales incluyen síntesis de matriz polimérica, hibridación, enlace y detección de hibridación mediante el uso de un marcador. Se pueden obtener ilustraciones específicas de técnicas adecuadas mediante referencia al ejemplo que figura más adelante en la presente. Sin embargo, por supuesto, también se pueden emplear otros procedimientos convencionales equivalentes. Dichas descripciones y técnicas convencionales se pueden encontrar en manuales de laboratorio estándar, tales como Genome Analysis: A Laboratory Manual Series (Tomos I-IV), Using Antibodies: A Laboratory Manual, Cells: A Laboratory Manual, PCR Primer: A Laboratory Manual y Molecular Cloning: A Laboratory Manual (todos de Cold Spring Harbor Laboratory Press), Stryer, L. (1995) Biochemistry (4.<sup>a</sup> ed.) Freeman, Highly stabilized York, Gait, "Oligonucleotide Synthesis: A Practical Approach" 1984, IRL Press, Londres, Nelson y Cox (2000), Lehninger, 60 60 65

Principles of Biochemistry 3rd Ed., W. H. Freeman Pub., Highly stabilized York, N.Y. y Berg et ál. (2002) Biochemistry, 5.<sup>a</sup> Ed., W. H. Freeman Pub., Highly stabilized York, N.Y.

- 5 Cabe observar que, como se emplean en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una", "el" y "la" incluyen los referentes plurales, a menos que el contexto exprese claramente lo contrario. Por lo tanto, por ejemplo, la referencia a "una polimerasa" hace referencia a un agente o mezclas de dichos agentes y la referencia a "el método" incluye la referencia a etapas y métodos equivalentes conocidos por los expertos en la técnica, y así sucesivamente.
- 10 Cabe observar que, como se emplean en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una", "el" y "la" incluyen los referentes plurales, a menos que el contexto exprese claramente lo contrario. Por lo tanto, por ejemplo, la referencia a "una polimerasa" hace referencia a un agente o mezclas de dichos agentes y la referencia a "el método" incluye la referencia a etapas y métodos equivalentes conocidos por los expertos en la técnica, y así sucesivamente.
- 15 A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente tienen el mismo significado comúnmente entendido por un experto en la técnica a la que pertenece la presente invención.
- 20 Cuando se proporciona un intervalo de valores, se entiende que cada valor intermedio, hasta una décima parte de la unidad del límite inferior, a menos que el contexto claramente indique lo contrario, entre el límite superior e inferior de ese intervalo y cualquier otro valor intermedio o establecido en ese intervalo indicado, se encuentra comprendido por la invención. Los límites superiores e inferiores de estos intervalos más pequeños pueden estar incluidos de forma independiente en los intervalos más pequeños comprendidos dentro de la invención, sujeto a cualquier límite específicamente excluido en el intervalo establecido. Cuando el intervalo establecido incluye uno o ambos límites, también se incluyen en la invención los intervalos que excluyen alguno de ambos de los límites incluidos.
- 25 En la descripción anterior se presentan diversos detalles específicos a los efectos de proporcionar una comprensión más exhaustiva de la presente invención. Sin embargo, resultará evidente para el experto en la técnica que la presente invención puede ponerse en práctica sin uno o más de estos detalles específicos. En otros casos, no se han descrito las características conocidas y los procedimientos conocidos por los expertos en la técnica a los efectos de evitar confusiones con respecto a la invención.
- 30 Aunque la presente invención se describe principalmente con referencia a realizaciones específicas, también se prevé que otras realizaciones resultarán evidentes para los expertos en la técnica tras la lectura de la presente descripción, y se pretende que dichas realizaciones estén contenidas dentro del método de la presente invención.
- 35 a. Formulaciones de rVWF liofilizadas
- 40 El método de la presente también proporciona formulaciones de rVWF para su uso en los métodos de tratamiento que se proporcionan en la presente. En algunas realizaciones, la composición de rVWF se usa para la producción de una composición farmacéutica. En algunas realizaciones, el rVWF puede formularse en una formulación liofilizada.
- 45 En algunas realizaciones, las formulaciones que comprenden un polipéptido VWF de la invención se liofilizan después de la purificación y antes de la administración a un sujeto. La liofilización se lleva a cabo mediante el uso de técnicas comunes en la técnica y debe optimizarse para la composición que se desarrolla (Tang et ál., Pharm Res. 21:191-200, (2004) y Chang et ál., Pharm Res. 13:243-9 (1996)).
- 50 Un ciclo de liofilización está compuesto, en un aspecto, por tres etapas: congelación, secado primario y secado secundario (A. P. Mackenzie, Phil Trans R Soc London, Ser B, Biol 278:167 (1977)). En la etapa de congelación, la solución se enfriá hasta iniciar la formación de hielo. Además, esta etapa induce la cristalización del agente espesante. El hielo se sublima en la etapa de secado primario, que se lleva adelante mediante la reducción de la presión de cámara por debajo de la presión del vapor del hielo, mediante el uso de vacío y la introducción de calor para promover la sublimación. Finalmente, el agua adsorbida o unida se retira en la etapa de secado secundario a una presión de cámara reducida y a una temperatura de almacenamiento elevada. El proceso produce un material conocido como torta liofilizada. Después de eso, la torta puede ser reconstituida con agua estéril o diluyente adecuado para la inyección.
- 55 El ciclo de liofilización no solo determina el estado físico final de los excipientes, sino que también afecta otros parámetros tales como el tiempo de reconstitución, la apariencia, la estabilidad y el contenido final de humedad. La estructura de la composición en estado congelado experimenta diversas transiciones (por ejemplo, transiciones vítreas, humectaciones y cristalizaciones) que se producen a temperaturas específicas y la estructura puede usarse para comprender y optimizar el proceso de liofilización. La temperatura de transición vítreo ( $T_g$  y/o  $T_g'$ ) puede proporcionar información sobre el estado físico de un soluto y puede determinarse mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC). La  $T_g$  y la  $T_g'$  son un parámetro importante que debe tenerse en cuenta cuando se

diseña el ciclo de liofilización. Por ejemplo, la  $T_g'$  es importante para el secado primario. Además, en estado seco, la transición vítrea proporciona información sobre la temperatura de almacenamiento del producto final.

**b. Formulaciones farmacéuticas y excipientes en general**

5 Los excipientes son aditivos que imparten o potencian la estabilidad y la administración de un producto farmacéutico (por ejemplo, proteína). Independientemente del motivo de su inclusión, los excipientes son un componente integral de una formulación y, por lo tanto, es necesario que sean seguros y bien tolerados por los pacientes. Para los fármacos proteicos, la elección de los excipientes es particularmente importante porque pueden 10 afectar tanto la eficacia como la inmunogenicidad del fármaco. Por lo tanto, las formulaciones de proteínas deben desarrollarse con una selección adecuada de los excipientes que ofrezcan estabilidad, seguridad y comerciabilidad adecuadas.

15 Una formulación liofilizada, en un aspecto, está compuesta por uno o más de un amortiguador, un agente espesante y un estabilizador. En un aspecto, se evalúa y selecciona la utilidad de un tensioactivo en casos en los que la agregación durante la etapa de liofilización o durante la reconstitución se convierte en un problema. Se incluye un agente amortiguador adecuado para mantener la formulación dentro de zonas estables de pH durante 20 la liofilización. En la Tabla 10 se proporciona una comparación de los componentes excipientes contemplados para formulaciones de proteínas líquidas y liofilizadas.

| Componente excipiente             | Función en la formulación liofilizada                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Amortiguador                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>o Mantener el pH de la formulación durante la liofilización y después de la reconstitución</li> </ul>                                                                                                                                                                                                         |
| Agente de tonicidad/estabilizante | <ul style="list-style-type: none"> <li>o Los estabilizantes incluyen crioprotectores y lioprotectores</li> <li>o Los ejemplos incluyen polioles, azúcares y polímeros</li> <li>o Los crioprotectores protegen las proteínas de las tensiones de congelación</li> <li>o Los lioprotectores estabilizan las proteínas en estado liofilizado</li> </ul> |
| Agente espesante                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>o Se usa para mejorar la elegancia del producto e impedir reventones</li> <li>o Proporciona resistencia estructural a la torta liofilizada</li> <li>o Los ejemplos incluyen manitol y glicina</li> </ul>                                                                                                      |
| Tensioactivo                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>o Empleado si la agregación durante el proceso de liofilización es un problema</li> <li>o Puede servir para reducir los tiempos de reconstitución</li> <li>o Los ejemplos incluyen polisorbato 20 y 80</li> </ul>                                                                                             |
| Antioxidante                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>o Usualmente no se emplea, se retrasan enormemente las reacciones moleculares en la torta liofilizada</li> </ul>                                                                                                                                                                                              |
| Iones metálicos/agente quelante   | <ul style="list-style-type: none"> <li>o Pueden incluirse si se incluye un ion metálico específico solo como un cofactor o cuando el metal es necesario para la actividad de proteasa</li> <li>o Los agentes quelantes generalmente no son necesarios en las formulaciones liofilizadas</li> </ul>                                                   |
| Conservante                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>o Para formulaciones de múltiples dosis</li> <li>o Proporciona protección contra el crecimiento microbiano en la formulación</li> <li>o Usualmente se incluye en el diluyente de reconstitución (por ejemplo, bWFI)</li> </ul>                                                                                |

25 El principal desafío en el desarrollo de formulaciones de proteínas es estabilizar el producto frente a las tensiones de fabricación, transporte y almacenamiento. La función de los excipientes de formulación es proporcionar estabilidad frente a estas tensiones. Los excipientes también pueden emplearse para reducir la viscosidad de las formulaciones de proteínas de alta concentración para permitir su administración y mejorar la conveniencia en el paciente. En general, los excipientes pueden clasificarse en función de los mecanismos mediante los cuales estabilizan las proteínas frente a diversas tensiones químicas y físicas. Algunos excipientes se usan para aliviar los efectos de una tensión específica o para regular una susceptibilidad particular de una proteína específica. Otros excipientes tienen efectos más generales sobre las estabilidades covalentes y físicas de las proteínas. Los 30 excipientes descritos en la presente se organizan por su tipo químico o su rol funcional en las formulaciones. Se proporcionan breves descripciones de los modos de estabilización al analizar cada tipo de excipiente.

- En virtud de las indicaciones y las pautas proporcionadas en la presente, los expertos en la técnica sabrán que cantidad o intervalo de excipiente puede incluirse en cualquier formulación particular para lograr una formulación biofarmacéutica de la invención que promueva la retención en la estabilidad del producto biofarmacéutico (por ejemplo, una proteína). Por ejemplo, la cantidad y el tipo de una sal a incluir en una formulación biofarmacéutica de la invención se selecciona en función de la osmolaridad deseada (por ejemplo, isotónica, hipotónica o hipertónica) de la solución final, así como las cantidades y la osmolaridad de otros componentes a incluir en la formulación.
- 5      10      15      20      25      30      35      40      45      50      55      60      65
- A modo de ejemplo, la inclusión de aproximadamente sorbitol al 5 % para lograr la isotonicidad, mientras que se necesita aproximadamente 9 % de un excipiente de sacarosa para lograr la isotonicidad. La selección de la cantidad o intervalo de concentraciones de uno o más excipientes que pueden incluirse dentro de una formulación biofarmacéutica de la invención se ha ejemplificado anteriormente con referencia a sales, polioles y azúcares. Sin embargo, los expertos en la técnica entenderán que las consideraciones descritas en la presente y ejemplificadas adicionalmente con referencia a excipientes específicos son igualmente aplicables a todos los tipos y combinaciones de excipientes que incluyen, por ejemplo, sales, aminoácidos, otros agentes de tonicidad, tensioactivos, estabilizadores agentes espesantes, crioprotectores, lioprotectores, antioxidantes, iones metálicos, agentes quelantes y/o conservantes.
- Además, cuando se informa un excipiente particular en concentración molar, los expertos en la técnica reconocerán que también se contempla el porcentaje equivalente (%) p/v (por ejemplo, (gramos de sustancia en una muestra de solución/mL de solución) X 100 %) de solución.
- Obviamente, un experto en la técnica podría reconocer que las concentraciones de los excipientes que se describen en la presente comparten una interdependencia dentro de una formulación particular. A modo de ejemplo, la concentración de un agente espesante puede reducirse, por ejemplo, cuando hay una alta concentración de proteínas o, por ejemplo, cuando hay una alta concentración de agente estabilizante. Además, un experto en la técnica podría reconocer que, para mantener la isotonicidad de una formulación particular en la que no hay agente espesante, debería ajustarse la concentración de un agente estabilizante en consecuencia (por ejemplo, podría usarse una cantidad "tonificante" de estabilizante). Los excipientes comunes se conocen en la técnica y pueden encontrarse en Powell et ál., Compendium of Excipients for Parenteral Formulations (1998), PDA J. Pharm. Sci. Technology, 52:238-311.
- c. Amortiguadores farmacéuticos y agentes de amortiguación
- Usualmente, se observa que la estabilidad de una formulación de proteína farmacológicamente activa es máxima en un intervalo de pH pequeño. Es necesario identificar este intervalo de pH de estabilidad óptima de forma temprana durante los estudios previos a la formulación. Diversos enfoques, tales como los estudios de estabilidad acelerada y los estudios de calorimetría de barrido, son útiles en este esfuerzo (Remmeli R.L. Jr., et ál., Biochemistry, 38(16): 5241-7 (1999)). Una vez que se finaliza una formulación, la proteína debe fabricarse y mantenerse a lo largo de su vida útil. Por lo tanto, casi siempre se emplean agentes amortiguadores para controlar el pH en la formulación.
- La capacidad de amortiguación de las especies de amortiguación es máxima a un pH igual a la pKa y disminuye a medida que el pH aumenta o disminuye desde este valor. El noventa por ciento de la capacidad de amortiguación existe dentro de una unidad de pH de su pKa. La capacidad de amortiguación también aumenta proporcionalmente con el aumento de la concentración de amortiguador.
- Es necesario considerar diversos factores cuando se elige un amortiguador. En primer lugar, las especies de amortiguador y su concentración deben definirse en función de su pKa y el pH deseado de la formulación. Igualmente importante es garantizar que el amortiguador sea compatible con la proteína y otros excipientes de la formulación, y que no catalice ninguna reacción de degradación. Un tercer aspecto importante a considerar es la sensación de picazón e irritación que puede inducir el amortiguador después de la administración. Por ejemplo, se sabe que el citrato causa picazón tras la inyección (Laursen T, et ál., Basic Clin Pharmacol Toxicol., 98(2): 218-21 (2006)). El potencial de picazón e irritación es mayor para los fármacos que se administran a través de las vías subcutánea (SC) o intramuscular (IM), donde la solución del fármaco permanece en el sitio durante un período de tiempo relativamente más largo que cuando se administra mediante la vía IV, donde la formulación se diluye rápidamente en la sangre después de la administración. Para las formulaciones que se administran mediante infusión IV directa, es necesario controlar la cantidad total de amortiguador (y cualquier otro componente de la formulación). Hay que tener especial cuidado con los iones de potasio administrados en forma de amortiguador de fosfato de potasio, que puede inducir efectos cardiovasculares en un paciente (Hollander-Rodriguez JC, et ál., Am. Fam. Physician., 73(2): 283-90 (2006)).
- Los amortiguadores para formulaciones liofilizadas necesitan consideración adicional. Algunos amortiguadores tales como el fosfato de sodio pueden cristalizarse en la fase amorfa de la proteína durante la congelación lo que produce cambios en el pH. Otros amortiguadores comunes tales como el acetato e imidazol pueden sublimarse o

evaporarse durante el proceso de liofilización, cambiando de ese modo el pH de la formulación durante la liofilización o después de la reconstitución.

5 El sistema de amortiguador presente en las composiciones se selecciona para que sea fisiológicamente compatible y para mantener un pH deseado de la formulación farmacéutica. En una realización, el pH de la solución es de entre pH 2.0 a pH 12.0. Por ejemplo, el pH de la solución puede ser de 2.0, 2.3, 2.5, 2.7, 3.0, 3.3, 3.5, 3.7, 4.0, 4.3, 4.5, 4.7, 5.0, 5.3, 5.5, 5.7, 6.0, 6.3, 6.5, 6.7, 7.0, 7.3, 7.5, 7.7, 8.0, 8.3, 8.5, 8.7, 9.0, 9.3, 9.5, 9.7, 10.0, 10.3, 10.5, 10.7, 11.0, 11.3, 11.5, 11.7, o 12.0.

10 El compuesto amortiguador del pH puede estar presente en cualquier cantidad adecuada para mantener el pH de la formulación a un nivel predeterminado. En una realización, la concentración del amortiguador del pH es de entre 0.1 mM y 500 mM (1 M). Por ejemplo, se contempla que el agente amortiguador del pH se encuentre en al menos 0.1, 0.5, 0.7, 0.8 0.9, 1.0, 1.2, 1.5, 1.7, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, o 500 mM.

15 15 Los agentes amortiguadores del pH utilizados para amortiguar la formulación tal como se establece en la presente incluyen, de modo no taxativo, ácidos orgánicos, glicina, histidina, glutamato, succinato, fosfato, acetato, citrato, Tris, HEPES y aminoácidos o mezclas de aminoácidos, que incluyen, de modo no taxativo, aspartato, histidina y glicina. En una realización de la presente invención, el agente amortiguador es citrato.

20 d. Agentes amortiguadores y estabilizantes farmacéuticos

25 En un aspecto de las formulaciones farmacéuticas de la presente, se agrega un estabilizante (o una combinación de estabilizantes) para impedir o reducir la degradación química y la agregación inducida por el almacenamiento.

30 25 Una solución turbia luego de la reconstitución indica que la proteína ha precipitado o al menos se ha agregado. El término "estabilizante" significa un excipiente capaz de impedir la agregación o la degradación física, incluida la degradación química (por ejemplo, autólisis, desamidación, oxidación, etc.) en un estado acuoso. Los estabilizantes contemplados incluyen, de modo no taxativo, sacarosa, trehalosa, manosa, maltosa, lactosa, glucosa, rafinosa, celobiosa, gentiobiosa, isomaltosa, arabinosa, glucosamina, fructosa, manitol, sorbitol, glicina, HCL de arginina, compuestos de polihidroxilo, que incluyen polisacáridos tales como dextrano, almidón, almidón de hidroxietilo, ciclodextrinas, N-metil pirrolideno, celulosa y ácido hialurónico, cloruro de sodio (Carpenter et ál., Develop. Biol. Standard 74:225, (1991)). En las formulaciones de la presente, el estabilizante se incorpora en una concentración de aproximadamente 0.1, 0.5, 0.7, 0.8 0.9, 1.0, 1.2, 1.5, 1.7, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 500, 700, 900, o 1000 mM. En una realización de la

35 35 35 presente invención se usan manitol y trehalosa como agentes estabilizantes.

40 Si se desea, las formulaciones también incluyen cantidades adecuadas de agentes reguladores de la osmolaridad y espesantes. Los agentes espesantes incluyen, por ejemplo, de modo no taxativo, manitol, glicina, sacarosa, polímeros tales como dextrano, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa, lactosa, sorbitol, trehalosa o xilitol. En una realización, el agente espesante es manitol. El agente espesante se incorpora en una concentración de aproximadamente 0.1, 0.5, 0.7, 0.8 0.9, 1.0, 1.2, 1.5, 1.7, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 500, 700, 900, o 1000 mM.

45 e. Tensioactivos farmacéuticos

50 45 Las proteínas son muy propensas a interactuar con superficies que las vuelven susceptibles a la adsorción y desnaturalización en las interfaces aire-líquido, vial-líquido y líquido-líquido (aceite de silicona). Se ha observado que esta vía de degradación es inversamente dependiente de la concentración de proteínas, y da como resultado la formación de agregados de proteínas solubles e insolubles o la pérdida de proteínas de la solución a través de adsorción hacia las superficies. Además de la adsorción de la superficie del recipiente, la degradación inducida por la superficie se exacerba con la agitación física, tal como podría experimentarse durante el transporte y la manipulación del producto.

55 55 Comúnmente se usan tensioactivos en las formulaciones de proteínas para impedir la degradación inducida por la superficie. Los tensioactivos son moléculas anfipáticas con la capacidad de competir con las proteínas por posiciones interfaciales. Las partes hidrofóbicas de las moléculas de tensioactivo ocupan posiciones interfaciales (por ejemplo, aire/líquido), mientras que las partes hidrofílicas de las moléculas permanecen orientadas hacia el solvente del volumen. En concentraciones suficientes (típicamente aproximadamente la concentración micelar crítica del detergente), una capa superficial de moléculas de tensioactivo sirve para impedir que las moléculas de proteína se adsorban en la interfaz. De este modo, se minimiza la degradación inducida por la superficie. Los tensioactivos contemplados en la presente incluyen, de modo no taxativo, ésteres de ácidos grasos de polietoxilatos de sorbitán, por ejemplo, polisorbato 20 y polisorbato 80. Ambos difieren solo en la longitud de la cadena alifática que imparte el carácter hidrofóbico a las moléculas, C-12 y C-18, respectivamente. Por consiguiente, el polisorbato-80 es más activo en la superficie y tiene una concentración micelar crítica más baja que el polisorbato-20.

Los detergentes también pueden afectar la estabilidad conformacional de las proteínas. Nuevamente, los efectos de un determinado excipiente de detergente serán específicos de las proteínas. Por ejemplo, se ha demostrado que los polisorbatos reducen la estabilidad de algunas proteínas y aumentan la estabilidad de otras. La desestabilización de las proteínas por parte de los detergentes puede explicarse en términos de las colas hidrofóbicas de las moléculas de detergente que pueden acoplarse mediante unión específica a estados proteicos completamente desplegados. Estos tipos de interacciones podrían provocar un cambio en el equilibrio conformacional hacia los estados proteicos más expandidos (por ejemplo, al aumentar la exposición de las partes hidrofóbicas de la molécula de proteína en complemento al polisorbato de unión). De manera alternativa, si el estado natural de la proteína presenta algunas superficies hidrofóbicas, el detergente que se une al estado natural 5 puede estabilizar esa conformación.

Otro aspecto de los polisorbatos es que son inherentemente susceptibles a la degradación oxidativa. A menudo, como materias primas, contienen cantidades de peróxidos suficientes para provocar la oxidación de las cadenas laterales de los residuos de proteína, especialmente, metionina. El potencial de daño oxidativo derivado de la 10 adición de un estabilizante enfatiza el punto de que deben usarse concentraciones eficaces más bajas de excipientes en las formulaciones. Para los tensioactivos, la concentración eficaz para una proteína dada dependerá del mecanismo de estabilización.

Los tensioactivos también se agregan en cantidades adecuadas para impedir el fenómeno de agregación 15 relacionado con la superficie durante la congelación y el secado (Chang, B. J. Pharm. Sci. 85:1325, (1996)). Por lo tanto, los tensioactivos ilustrativos incluyen, de modo no taxativo, tensioactivos aniónicos, catiónicos, no iónicos, zwitteriónicos y anfotéricos, que incluyen tensioactivos derivados de aminoácidos de origen natural. Los tensioactivos aniónicos incluyen, de modo no taxativo, laurilsulfato de sodio, dioctilsulfosuccinato de sodio y dioctilsulfonato de sodio, ácido quenodesoxicólico, sal sódica de N-lauroilsarcosina, dodecilsulfato de litio, sal 20 sódica de ácido 1-octanosulfónico, hidratod e colato de sodio, desoxicolato de sodio y sal sódica de ácido glicodesoxicólico. Los tensioactivos catiónicos incluyen, de modo no taxativo, cloruro de benzalconio o cloruro de bencetonio, monohidrato de cloruro de cetilpiridinio y bromuro de hexadeciltrimetilamonio. Los tensioactivos zwitteriónicos incluyen, de modo no taxativo, CHAPS, CHAPSO, SB3-10, y SB3-12. Los tensioactivos no iónicos 25 incluyen, de modo no taxativo, digitonina, Triton X-100, Triton X-114, TWEEN-20, y TWEEN-80. Los tensioactivos zwitteriónicos incluyen, de modo no taxativo, lauromacrogol 400, estearato de polioxilo 40, aceite de ricino hidrogenado 30 de polioxietileno 10, 40, 50 y 60, monoestearato de glicerol, polisorbato 40, 60, 65 y 80, lecitina de soja y otros fosfolípidos tales como dioleil fosfatidil colina (DOPC) dimiristoilfosfatidilglicerol (DMPG), dimiristoilfosfatidilcolina (DMPC), y DOPG (dioleilfosfatidilglicerol); éster de ácido graso de sacarosa, metilcelulosa y carboximetilcelulosa. Por lo tanto, se proporcionan composiciones que comprenden estos tensioactivos, ya sea de forma individual o 35 como una mezcla en diferentes relaciones. En una realización de la presente invención, el tensioactivo es TWEEN-80. En las formulaciones de la presente, el tensioactivo se incorpora en una concentración de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 0.5 g/L. En las formulaciones proporcionadas, la concentración de tensioactivo es de 0.005, 0.01, 0.02, 0.03, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9 o 1.0 g/L.

#### 40 f. Sales farmacéuticas

A menudo se agregan sales para aumentar la resistencia iónica de la formulación, que puede ser importante para la solubilidad, la estabilidad física y la isotonicidad de las proteínas. Las sales pueden afectar la estabilidad física 45 de las proteínas de varias formas. Los iones pueden estabilizar el estado natural de las proteínas al unirse a residuos con carga en la superficie de las proteínas. De manera alternativa, las sales pueden estabilizar el estado desnaturalizado al unirse a grupos peptídicos a lo largo de la estructura principal de la proteína (-CONH-). Las sales también pueden estabilizar la conformación natural de las proteínas al proteger las interacciones electrostáticas repulsivas entre los residuos dentro de una molécula de proteína. Las sales en las formulaciones 50 de proteínas también pueden proteger interacciones electrostáticas atractivas entre las moléculas de proteínas que pueden producir agregación de proteínas e insolubilidad. En las formulaciones proporcionadas, la concentración de sal es de entre 0.1, 1, 10, 20, 30, 40, 50, 80, 100, 120, 150, 200, 300 y 500 mM.

#### g. Otros componentes excipientes comunes: Aminoácidos farmacéuticos

55 Los aminoácidos tienen un uso versátil en las formulaciones de proteínas como amortiguadores, agentes espesantes, estabilizantes y antioxidantes. Por lo tanto, en un aspecto, se emplean histidina y el ácido glutámico para amortiguar las formulaciones de proteínas en el intervalo de pH de 5.5 - 6.5 y 4.0 - 5.5, respectivamente. El grupo imidazol de histidina tiene una pKa = 6.0 y el grupo carboxilo de la cadena lateral del ácido glutámico tiene una pKa de 4.3, lo que hace que estos aminoácidos sean adecuados para amortiguar sus respectivos intervalos 60 de pH. El ácido glutámico es particularmente útil en dichos casos. La histidina se encuentra comúnmente en las formulaciones de proteínas comercializadas, y este aminoácido proporciona una alternativa al citrato, un amortiguador conocido por producir picazón después de la inyección. De manera interesante también se ha informado que la histidina tiene un efecto estabilizante con respecto a la agregación cuando se usa en altas concentraciones en presentaciones líquidas y liofilizadas (Chen B, et ál., Pharm Res., 20(12): 1952-60 (2003)). 65 Otros también observaron que la histidina reduce la viscosidad de una formulación con alta concentración de proteínas. Sin embargo, en el mismo estudio, los autores observaron una mayor agregación y decoloración en las

formulaciones que contienen histidina durante los estudios de congelación y descongelación del anticuerpo en recipientes de acero inoxidable. Otra nota de cautela con la histidina es que experimenta fotooxidación en presencia de iones metálicos (Tomita M, et ál., *Biochemistry*, 8(12): 5149-60 (1969)). El uso de metionina como antioxidante en las formulaciones parece prometedor; se ha observado que es eficaz contra una serie de tensiones oxidativas (Lam XM, et ál., *J Pharm ScL*, 86(11): 1250-5 (1997)).

En diversos aspectos, se proporcionan formulaciones que incluyen uno o más de los aminoácidos glicina, prolina, serina, arginina y alanina y se ha demostrado que estabilizan las proteínas mediante el mecanismo de exclusión preferencial. La glicina también es un agente espesante comúnmente usado en formulaciones liofilizadas. Se ha demostrado que la arginina es un agente eficaz para inhibir la agregación y se ha utilizado en formulaciones líquidas y liofilizadas. En las formulaciones proporcionadas, la concentración de aminoácido es de entre 0.1, 1, 10, 20, 30, 40, 50, 80, 100, 120, 150, 200, 300 y 500 mM. En una realización de la presente invención, el aminoácido es glicina.

15 h. Otros componentes excipientes comunes: Antioxidantes farmacéuticos

La oxidación de los residuos de proteínas surge de diversas fuentes diferentes. Además de la adición de antioxidantes específicos, la prevención del daño oxidativo de las proteínas implica el control cuidadoso de una serie de factores a lo largo del proceso de fabricación y el almacenamiento del producto tales como el oxígeno atmosférico, la temperatura, la exposición a la luz y la contaminación química. Por lo tanto, la invención contempla el uso de antioxidantes farmacéuticos que incluyen, de modo no taxativo, agentes reductores, depuradores de radicales libres/oxígeno o agentes quelantes. En un aspecto, los antioxidantes en las formulaciones de proteínas son solubles en agua y permanecen activos durante la vida útil del producto. Los agentes reductores y los depuradores de radicales libres/oxígeno funcionan mediante la ablación de especies de oxígeno activo en solución. Los agentes quelantes tales como EDTA son eficaces al unirse a los contaminantes de trazas de metales que promueven la formación de radicales libres. Por ejemplo, el EDTA se usó en la formulación líquida del factor de crecimiento de fibroblastos ácidos para inhibir la oxidación catalizada por iones metálicos de los residuos de cisteína.

30 Además de la eficacia de diversos excipientes para prevenir la oxidación de las proteínas, el potencial de los antioxidantes para inducir otros cambios covalentes o físicos en la proteína es motivo de preocupación. Por ejemplo, los agentes reductores pueden causar la interrupción de los enlaces disulfuro intramoleculares, lo que puede provocar la transposición de disulfuro. En presencia de iones metálicos de transición, se ha demostrado que el ácido ascórbico y el EDTA promueven la oxidación de metionina en diversas proteínas y péptidos (Akers MJ, y Defelippis MR. *Peptides and Proteins as Parenteral Solutions*. En: *Pharmaceutical Formulation Development of Peptides and Proteins*. Sven Frokjaer, Lars Hovgaard, editores. *Pharmaceutical Science*. Taylor y Francis, Reino Unido (1999)); Fransson J.R., *J. Pharm. Sci.* 86(9): 4046-1050 (1997); Yin J, et ál., *Pharm Res.*, 21(12): 2377-83 (2004)). Se ha informado que el tiosulfato de sodio reduce los niveles de oxidación de metionina inducida por la luz y la temperatura en rhuMab HER2; sin embargo, también se informó la formación de un aducto de tiosulfato-proteína en este estudio (Lam XM, Yang JY, et ál., *J Pharm Sci.* 86(11): 1250-5 (1997)). La selección de un antioxidante adecuado se realiza de acuerdo con las tensiones y sensibilidades específicas de la proteína. Los antioxidantes contemplados en determinados aspectos incluyen, de modo no taxativo, agentes reductores y depuradores de radicales libres/oxígeno, EDTA y tiosulfato de sodio.

45 i.Otros componentes excipientes comunes: Iones metálicos farmacéuticos

En general, los iones metálicos de transición no son deseados en las formulaciones de proteínas porque pueden catalizar reacciones de degradación física y química en las proteínas. Sin embargo, se incluyen iones metálicos específicos en las formulaciones cuando estos son cofactores de las proteínas y en formulaciones de suspensión de proteínas donde forman complejos de coordinación (por ejemplo, suspensión de zinc de insulina). Recientemente, se ha propuesto el uso de iones de magnesio (10-120 mM) para inhibir la isomerización de ácido aspártico en ácido isoaspártico (WO 2004039337).

55 Dos ejemplos en los que los iones metálicos confieren estabilidad o mayor actividad en las proteínas son la desoxirribonucleasa humana (rhDNase, Pulmozyme®), y el Factor VIII. En el caso de la rhDNase, los iones de  $\text{Ca}^{+2}$  (hasta 100 mM) aumentaron la estabilidad de la enzima a través de un sitio de unión específico (Chen B, et ál., *J. Pharm Sci.*, 88(4): 477-82 (1999)). De hecho, la remoción de los iones de calcio de la solución con EGTA provocó un aumento en la desamidación y agregación. Sin embargo, este efecto se observó solo con iones de  $\text{Ca}^{+2}$ , se observó que otros cationes divalentes de  $\text{Mg}^{+2}$ ,  $\text{Mn}^{+2}$  y  $\text{Zn}^{+2}$  desestabilizan la rhDNase. Se observaron efectos similares con el Factor VIII. Los iones de  $\text{Ca}^{+2}$  y  $\text{Sr}^{+2}$  estabilizaron la proteína, mientras que otros tales como  $\text{Mg}^{+2}$ ,  $\text{Mn}^{+2}$  y  $\text{Zn}^{+2}$ ,  $\text{Cu}^{+2}$  y  $\text{Fe}^{+2}$  desestabilizaron la enzima (Fatouros, A., et ál., *Int. J. Pharm.*, 155, 121-131 (1997)). En un estudio independiente con el Factor VIII, se observó un aumento significativo en la velocidad de agregación en presencia de iones de  $\text{Al}^{+3}$  (Derrick TS, et ál., *J. Pharm. Sci.*, 93(10): 2549-57 (2004)). Los autores señalan que otros excipientes como sales amortiguadoras a menudo están contaminados con iones de  $\text{Al}^{+3}$  e ilustran la necesidad de usar excipientes de calidad adecuada en los productos formulados.

j.Otros componentes excipientes comunes: Conservantes farmacéuticos

5 Los conservantes son necesarios al momento de desarrollar formulaciones parenterales de usos múltiples que impliquen más de una extracción del mismo recipiente. Su función principal es inhibir el crecimiento de microbios y asegurar la esterilidad del producto durante la vida útil o el período de uso del producto farmacéutico. Los conservantes usados comúnmente incluyen, de modo no taxativo, alcohol bencílico, fenol y m-cresol. Aunque los conservantes tienen extensos antecedentes de uso, el desarrollo de formulaciones de proteínas que incluyen conservantes puede ser un desafío. Los conservantes casi siempre tienen un efecto desestabilizante (agregación) sobre las proteínas, y esto se ha vuelto un factor importante en la limitación de su uso en formulaciones de 10 proteínas de dosis múltiples (Roy S, et ál., J Pharm Scl, 94(2): 382-96 (2005)).

15 Hasta la fecha, la mayoría de los fármacos de proteínas se han formulado solamente para uso único. Sin embargo, cuando son posibles las formulaciones de dosis múltiples, tienen la ventaja agregada de permitir la conveniencia para el paciente y una mayor comercialización. Un buen ejemplo es el de la hormona de crecimiento humano (hGH) donde el desarrollo de formulaciones conservadas ha llevado a la comercialización de presentaciones de inyecciones de dosis múltiples en forma de lápiz más convenientes. Al menos cuatro de dichos dispositivos en forma de lápiz que contienen formulaciones conservadas de hGH están actualmente disponibles en el mercado. Norditropin® (líquida, Novo Nordisk), Nutropin AQ® (líquida, Genentech) y Genotropin (liofilizada-cartucho de 20 cámara doble, Pharmacia & Upjohn) contienen fenol, mientras que la Somatropin® (Eli Lilly) está formulada con m-cresol.

25 Deben considerarse varios aspectos durante el desarrollo de la formulación de formas de dosificación conservadas. Debe optimizarse la concentración eficaz de conservante en el producto farmacéutico. Esto requiere probar un conservante dado en la forma de dosificación con intervalos de concentración que confieran eficacia antimicrobiana sin comprometer la estabilidad de la proteína. Por ejemplo, tres conservantes se analizaron con éxito en el desarrollo de una formulación líquida para el receptor de interleucina-1 (Tipo I), mediante el uso de calorimetría diferencial de barrido (DSC). Los conservantes se ordenaron en función de su impacto en la estabilidad en concentraciones usadas comúnmente en los productos comercializados (Remmele RL Jr., et ál., Pharm Res., 15(2): 200-8 (1998)).

30 30 El desarrollo de formulaciones líquidas que contengan conservantes presenta mayores desafíos que el de formulaciones liofilizadas. Los productos secados por congelación pueden liofilizarse sin el conservante y reconstituirse con un conservante que contenga diluyente al momento de usarlos. Esto acorta el tiempo durante el cual un conservante está en contacto con la proteína, minimizando considerablemente los riesgos de estabilidad 35 asociados. Con las formulaciones líquidas, la estabilidad y la eficacia del conservante deben mantenerse durante toda la vida útil del producto (- 18-24 meses). Un aspecto importante a considerar es que la eficacia del conservante debe demostrarse en la formulación final que contiene el fármaco activo y todos los componentes del excipiente.

40 40 Algunos conservantes pueden causar reacciones en el sitio de inyección, que es otro factor a considerar al elegir un conservante. En ensayos clínicos que se centraron en la evaluación de conservantes y amortiguadores en Norditropin, se observó que la percepción del dolor era menor en las formulaciones que contenían fenol y alcohol bencílico en comparación con una formulación que contenía m-cresol (Kappelgaard, A.M., Horm Res. 62 Supl 3:98-103 (2004)). De forma interesante, entre los conservantes de uso común, el alcohol bencílico posee propiedades 45 anestésicas (Minogue SC, y Sun DA., AnesthAnalg., 100(3): 683-6 (2005)). En diversos aspectos, el uso de conservantes proporciona un beneficio que supera cualquier efecto secundario.

k.Métodos para la preparación de formulaciones farmacéuticas

50 La presente invención contempla, además, métodos para la preparación de formulaciones farmacéuticas.

55 Los métodos de la presente comprenden, además, una o más de las siguientes etapas: agregar un agente estabilizador tal como se describe en la presente a dicha mezcla antes de la liofilización, agregar al menos un agente seleccionado de un agente espesante, un agente regulador de la osmolaridad y un tensioactivo, cada uno de los cuales es como se describe en el presente, a dicha mezcla antes de la liofilización.

60 55 La práctica de reconstitución estándar para el material liofilizado es volver a agregar un volumen de agua pura o agua esterilizada para inyección (WFI) (típicamente equivalente al volumen retirado durante la liofilización), pese a que a veces se usan soluciones diluidas de los agentes antibacterianos en la producción de productos farmacéuticos para la administración parenteral (Chen, Drug Development and Industrial Pharmacy, 18:1311-1354 (1992)). Por consiguiente, se proporcionan métodos para la preparación de composiciones de rVWF reconstituidas 65 que comprenden la etapa de agregar un diluyente a una composición de rVWF liofilizada de la invención.

65 El material liofilizado puede reconstituirse como una solución acuosa. Una variedad de portadores acuosos, por ejemplo, agua esterilizada para inyección, agua con conservantes para uso en dosis múltiples, o agua con cantidades adecuadas de tensioactivos (por ejemplo, una suspensión acuosa que contiene el compuesto activo mezclado con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas). En varios aspectos, dichos

excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo, de modo no taxativo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmethylcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia, agentes dispersantes o humectantes que son una fosfatida de origen natural, por ejemplo, de modo no taxativo, lecitina o productos de condensación de un óxido de alquíleno con ácidos grasos, por ejemplo, de modo no taxativo, esteárate de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, de modo no taxativo, heptadecaetil-eneoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietileno sorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, de modo no taxativo, monooleato de polietileno sorbitán. En diversos aspectos, las suspensiones acuosas también contienen uno o más conservantes, por ejemplo, de modo no taxativo, etilo o n-propilo, p-hidroxibenzoato.

#### I. Formulación ilustrativa de rVWF para administración

15 En algunas realizaciones, los métodos de la presente proporcionan una formulación mejorada que permite un producto final con alta potencia (alta concentración de rVWF y estabilidad mejorada a largo plazo) para reducir el volumen para el tratamiento (100 UI/ml to 10000 UI/ml). En algunas realizaciones, la concentración de rVWF en la formulación para administración es de aproximadamente 100 UI/ml a 10 000 UI/ml. En algunas realizaciones, la concentración de rVWF en la formulación para administración es de aproximadamente 500 UI/ml a 10 000 UI/ml.

20 En algunas realizaciones, la concentración de rVWF en la formulación para administración es de aproximadamente 1000 UI/ml a 10 000 UI/ml. En algunas realizaciones, la concentración de rVWF en la formulación para administración es de aproximadamente 2000 UI/ml a 10 000 UI/ml. En algunas realizaciones, la concentración de rVWF en la formulación para administración es de aproximadamente 3000 UI/ml a 10 000 UI/ml. En algunas realizaciones, la concentración de rVWF en la formulación para administración es de aproximadamente 4000 UI/ml a 10 000 UI/ml.

25 En algunas realizaciones, la concentración de rVWF en la formulación para administración es de aproximadamente 5000 UI/ml a 10 000 UI/ml. En algunas realizaciones, la concentración de rVWF en la formulación para administración es de aproximadamente 6000 UI/ml a 10 000 UI/ml. En algunas realizaciones, la concentración de rVWF en la formulación para administración es de aproximadamente 7000 UI/ml a 10 000 UI/ml. En algunas realizaciones, la concentración de rVWF en la formulación para administración es de aproximadamente 8000 UI/ml a 10 000 UI/ml. En algunas realizaciones, la concentración de rVWF en la formulación para administración es de aproximadamente 9000 UI/ml a 10 000 UI/ml.

30 En algunas realizaciones, la formulación para administración comprende uno o más compuestos zwitteriónicos, que incluyen, por ejemplo, aminoácidos como histidina, glicina, arginina. En algunas realizaciones, la formulación para administración comprende un componente con características anfipáticas que tiene un mínimo de un grupo hidrofóbico y un grupo hidrofílico, que incluye, por ejemplo, polisorbato 80, octilpiranosid, dipéptidos y/o péptidos anfipáticos. En algunas realizaciones, la formulación para administración comprende un azúcar no reductor o alcohol de azúcar o disacáridos, que incluyen, por ejemplo, sorbitol, manitol, sacarosa o trehalosa. En algunas realizaciones, la formulación para administración comprende una sal soluble en agua no tóxica que incluye, por ejemplo, cloruro de sodio, que produce una osmolaridad fisiológica. En algunas realizaciones, la formulación para administración comprende un pH en un intervalo de 6.0 a 8.0. En algunas realizaciones, la formulación para administración comprende un pH de aproximadamente 6.0 a aproximadamente 6.5, aproximadamente 7, aproximadamente 7.5 o de aproximadamente 8.0. En algunas realizaciones, la formulación para administración comprende uno o más cationes bivalentes que estabilizan el rVWF que incluyen, por ejemplo, Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, Zn<sup>2+</sup>, Mn<sup>2+</sup> y/o combinaciones de estos. En algunas realizaciones, la formulación para administración comprende glicina de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 50 mM, histidina de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 50 mM, cloruro de sodio de aproximadamente cero a aproximadamente 300 mM (por ejemplo, sodio en menos de 300 mM), polisorbato 20 (o polisorbato 80) de aproximadamente 0.01 % a aproximadamente 0.05 %, y sacarosa de aproximadamente 0.5 % a aproximadamente 20 % (p/p) con un pH de aproximadamente 7.0 y con una osmolaridad fisiológica al momento de la administración.

40 En algunas realizaciones, la formulación para administración puede liofilizarse. En algunas realizaciones, la formulación para administración es estable y puede almacenarse en estado líquido de aproximadamente 2 °C a aproximadamente 8 °C, así como de aproximadamente 18 °C a aproximadamente 25 °C. En algunas realizaciones, la formulación para administración es estable y puede almacenarse en estado líquido de aproximadamente 2 °C a aproximadamente 8 °C. En algunas realizaciones, la formulación para administración es estable y puede almacenarse en estado líquido de aproximadamente 18 °C a aproximadamente 25 °C.

#### V. Administración de rVWF para métodos de tratamiento de hemorragia GI en pacientes con VWD grave

55 Una de las ventajas de administrar rVWF a sujetos con VWD grave para el tratamiento de episodios de hemorragia GI es que la mayor actividad específica de rVWF en comparación con pdVWF permite flexibilidad en la cantidad de rVWF administrada y la cantidad de veces que el sujeto vuelve a recibir la dosis. Tal como se apreciará y como se discute en más detalle en la presente, el FVIII coadministrado puede ser recombinante o derivado de plasma.

- Para administrar composiciones a seres humanos o animales de prueba, en un aspecto, las composiciones comprenden uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Los términos "farmacéuticamente" o "farmacológicamente" aceptable se refieren a entidades moleculares y composiciones que son estables, inhiben la degradación de proteínas tales como productos de escisión y agregación y, además, no producen reacciones alérgicas u otras reacciones adversas cuando se administran mediante el uso de vías conocidas en la técnica, tal como se describe a continuación. Algunos "portadores farmacéuticamente aceptables" incluyen cualesquiera y todos los solventes clínicamente útiles, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y que retrasan la absorción y similares, incluso los agentes descritos anteriormente.
- 5 Las formulaciones farmacéuticas se administran por vía oral, tópica, transdérmica, parenteral, mediante aspersión para inhalación, por vía vaginal, rectal o mediante inyección intracraeal. El término parenteral tal como se usa en la presente incluye inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares, inyección intracisternal o técnicas de infusión. También se contempla la administración por inyección intravenosa, intradérmica, intramuscular, 10 intramamaria, intraperitoneal, intratecal, retrobulbar y/o intrapulmonar en un sitio particular. Generalmente, las 15 composiciones esencialmente no contienen pirógenos, así como otras impurezas que pueden ser dañinas para el receptor.
- 20 Se realizan administraciones únicas o múltiples de rVWF con el patrón y los niveles de dosis seleccionados por el médico tratante. Para la prevención o el tratamiento de la enfermedad, la dosificación adecuada depende del tipo de enfermedad a tratar (por ejemplo, enfermedad de von Willebrand), la gravedad y curso de la enfermedad, si se administra el fármaco para fines preventivos o terapéuticos, la terapia previa, la historia clínica del paciente y la respuesta al fármaco, y el criterio del médico tratante.
- 25 En algunos aspectos, el rVWF se administra a un sujeto en un intervalo de 40-60 UI/kg, por ejemplo, 40, 45, 50, 55, 60, 40-50, 40-60, o 50-60 UI/kg. En algunas realizaciones, el rVWF se administra al menos una vez durante un episodio de hemorragia GI. En otras realizaciones, el rVWF se administra dos o más veces, por ejemplo, 2, 3, 4, 5 o más veces, durante un episodio de hemorragia GI. En algunos casos, al sujeto se le administra una o más 30 infusiones de rVWF. Cada infusión puede incluir un intervalo de aproximadamente 40-60 UI/kg del rVWF, por ejemplo, 40, 45, 50, 55, 60, 40-50 o 40-60 UI/kg del rVWF. En algunas realizaciones, las cantidades en las infusiones pueden ser sustancialmente iguales. Por ejemplo, las cantidades en una primera infusión y una segunda infusión pueden ser sustancialmente iguales. En algunas realizaciones, la dosis total del rVWF administrada al sujeto por episodio hemorrágico es de aproximadamente 40-60 U/kg.
- 35 En algunas realizaciones, para los eventos hemorrágicos menores y moderados solo fueron necesarias 1-2 infusiones más que las estimadas para controlar ese episodio hemorrágico y no fue necesario ningún producto adicional que contenga VWF. En algunas realizaciones, para los eventos hemorrágicos mayores fueron necesarias <1.5 infusiones más que las estimadas para controlar ese episodio hemorrágico y no fue necesario ningún producto adicional que contenga VWF. En algunas realizaciones, en los eventos hemorrágicos menores, moderados y 40 mayores, la cantidad real de infusiones fue menor o igual a la cantidad estimada necesaria para tratar el evento hemorrágico y no fue necesario ningún producto adicional que contenga VWF.
- 45 En algunas realizaciones, el rVWF se administra al menos una vez al día, al menos dos veces al día, cada 8-12 horas, y similares. En algunos casos, el rVWF se administra durante un total de 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 14 días, y similares. En algunos casos, el rVWF se administra cada 8 horas, cada 9 horas, cada 10 horas, cada 11 horas, o cada 12 horas. En algunas realizaciones, el rVWF se administra cada 8 a 12 horas durante 3 días a 7 días.
- 50 En algunas realizaciones, el Factor VIII recombinante (rFVIII) también se administra al sujeto con VWD grave para tratar el episodio de hemorragia GI. En algunos casos, el tratamiento administrado comprende rVWF y rFVIII.
- 55 En algunas realizaciones, el rFVIII se administra al sujeto en un intervalo de aproximadamente 40-50, o 50-60 UI/kg. En algunos casos, el rFVIII se administra en la dosis inicial (primera) o infusión inicial (primera). En algunos casos, el rFVIII no se administra como parte de una segunda dosis o segunda infusión. En algunas realizaciones, a un sujeto con VWD que experimenta un episodio de hemorragia GI se le administra una única infusión de rVWF y rFVIII. En algunas realizaciones, la segunda administración de rVWF no se administra con FVIII.
- 60 En algunas realizaciones del método, cuando rVWF y FVIII se administran juntos, la relación de rVWF con respecto a FVIII es de 1.5:0.8. En algunas realizaciones del método, cuando rVWF y FVIII se administran juntos, la relación de rVWF con respecto a FVIII es de 1.3:1. En algunas realizaciones del método, cuando rVWF y FVIII se administran juntos, la relación de rVWF con respecto a FVIII es de 1.1:0.8. En algunas realizaciones del método, cuando rVWF y FVIII se administran juntos, la relación de rVWF con respecto a FVIII es de 1.5:1. En algunas realizaciones del método, cuando rVWF y FVIII se administran juntos, la relación de rVWF con respecto a FVIII es de 1.1:1.2.

En algunas realizaciones, se administra el rVWF, 40-60 UI/kg del rVWF cuando la hemorragia gastrointestinal es una hemorragia gastrointestinal menor o moderada. En algunas realizaciones, se administra el rVWF, 40 UI/kg del rVWF cuando la hemorragia gastrointestinal es una hemorragia gastrointestinal menor o moderada. En algunas realizaciones, se administra el rVWF, 45 UI/kg del rVWF cuando la hemorragia gastrointestinal es una hemorragia gastrointestinal menor o moderada. En algunas realizaciones, se administra el rVWF, 50 UI/kg del rVWF cuando la hemorragia gastrointestinal es una hemorragia gastrointestinal menor o moderada. En algunas realizaciones, se administra el rVWF, 55 UI/kg del rVWF cuando la hemorragia gastrointestinal es una hemorragia gastrointestinal menor o moderada. En algunas realizaciones, se administra el rVWF, 60 UI/kg del rVWF cuando la hemorragia gastrointestinal es una hemorragia gastrointestinal menor o moderada. En algunas realizaciones, se administra el rVWF, 40-60 UI/kg del rVWF, cada 8 a 12 horas durante 3 días a 7 días, en donde la hemorragia gastrointestinal es una hemorragia gastrointestinal menor o moderada. En algunas realizaciones, se administra el rVWF, 40 UI/kg del rVWF, cada 8 a 12 horas durante 3 días a 7 días cuando la hemorragia gastrointestinal es una hemorragia gastrointestinal menor o moderada. En algunas realizaciones, se administra el rVWF, 45 UI/kg del rVWF, cada 8 a 12 horas durante 3 días a 7 días cuando la hemorragia gastrointestinal es una hemorragia gastrointestinal menor o moderada. En algunas realizaciones, se administra el rVWF, 50 UI/kg del rVWF, cada 8 a 12 horas durante 3 días a 7 días cuando la hemorragia gastrointestinal es una hemorragia gastrointestinal menor o moderada. En algunas realizaciones, se administra el rVWF, 55 UI/kg del rVWF, cada 8 a 12 horas durante 3 días a 7 días cuando la hemorragia gastrointestinal es una hemorragia gastrointestinal menor o moderada. En algunas realizaciones, se administra el rVWF, 60 UI/kg del rVWF, cada 8 a 12 horas durante 3 días a 7 días cuando la hemorragia gastrointestinal es una hemorragia gastrointestinal menor o moderada. En algunas realizaciones, se administra el rVWF, 40-60 UI/kg del rVWF, cada 8 horas durante 3 días a 7 días, cuando la hemorragia gastrointestinal es una hemorragia gastrointestinal menor o moderada. En algunas realizaciones, se administra el rVWF, 40-60 UI/kg del rVWF, cada 9 horas durante 3 días a 7 días, cuando la hemorragia gastrointestinal es una hemorragia gastrointestinal menor o moderada. En algunas realizaciones, se administra el rVWF, 40-60 UI/kg del rVWF, cada 10 horas durante 3 días a 7 días, cuando la hemorragia gastrointestinal es una hemorragia gastrointestinal menor o moderada. En algunas realizaciones, se administra el rVWF, 40-60 UI/kg del rVWF, cada 11 horas durante 3 días a 7 días, cuando la hemorragia gastrointestinal es una hemorragia gastrointestinal menor o moderada. En algunas realizaciones, se administra el rVWF, 40-60 UI/kg del rVWF, cada 12 horas durante 3 días a 7 días, cuando la hemorragia gastrointestinal es una hemorragia gastrointestinal menor o moderada. En algunas realizaciones, se administra el rVWF, 40-60 UI/kg del rVWF, cada 8 a 12 horas durante 3 días, cuando la hemorragia gastrointestinal es una hemorragia gastrointestinal menor o moderada. En algunas realizaciones, se administra el rVWF, 40-60 UI/kg del rVWF, cada 8 a 12 horas durante 4 días, cuando la hemorragia gastrointestinal es una hemorragia gastrointestinal menor o moderada. En algunas realizaciones, se administra el rVWF, 40-60 UI/kg del rVWF, cada 8 a 12 horas durante 5 días, cuando la hemorragia gastrointestinal es una hemorragia gastrointestinal menor o moderada. En algunas realizaciones, se administra el rVWF, 40-60 UI/kg del rVWF, cada 8 a 12 horas durante 6 días, cuando la hemorragia gastrointestinal es una hemorragia gastrointestinal menor o moderada. En algunas realizaciones, se administra el rVWF, 40-60 UI/kg del rVWF, cada 8 a 12 horas durante 7 días, cuando la hemorragia gastrointestinal es una hemorragia gastrointestinal menor o moderada. En algunas realizaciones, se administra el rVWF, 40, 45, 50, 55, o 60 UI/kg del rVWF cada 8 horas, 9 horas, 10 horas, 11 horas o 12 horas durante 3 días, 4 días, 5 días, 6 días o 7 días, cuando la hemorragia gastrointestinal es una hemorragia gastrointestinal menor o moderada.

Generalmente, la VWD tipo 1 se indica mediante <30 UI/dL de VWF:RCo, <30 UI/dL de VWF:Ag, FVIII bajo o normal, y >0.5-0.7 UI/dL de la relación de VWF:RCo/VWF:Ag. La VWD tipo 2A se indica mediante <30 UI/dL de VWF:RCo, <30-200 UI/dL de VWF:Ag, FVIII bajo o normal, y <0.5-0.7 UI/dL de la relación de VWF:RCo/VWF:Ag. La VWD tipo 2B se indica mediante <30-200 UI/dL de VWF:RCo, <30 UI/dL de VWF:Ag, FVIII bajo o normal, y usualmente <0.5-0.7 UI/dL de la relación de VWF:RCo/VWF:Ag. La VWD tipo 2M se indica mediante <30 UI/dL de VWF:RCo, <30-200 UI/dL de VWF:Ag, FVIII bajo o normal, y <0.5-0.7 UI/dL de la relación de VWF:RCo/VWF:Ag. La VWD tipo 2N se indica mediante 30-2000 UI/dL de VWF:RCo, 30-200 UI/dL de VWF:Ag, FVIII muy bajo, y >0.5-0.7 UI/dL de la relación de VWF:RCo/VWF:Ag. La VWD tipo 3 se indica mediante <3 de UI/dL VWF:RCo, <3 UI/dL de VWF:Ag, FVIII extremadamente bajo (<10 UI/dL), y no la relación de VWF:RCo/VWF:Ag no es aplicable. Los niveles normales se indican mediante 50-200 UI/dL de VWF:RCo, 50-200 UI/dL de VWF:Ag, FVIII normal, y >0.5-0.7 UI/dL de relación de VWF:RCo/VWF:Ag. En algunas realizaciones, el sujeto tiene VWD tipo 3. En algunas realizaciones, el sujeto tiene VWD tipo 1. En algunas realizaciones, el sujeto tiene VWD tipo 2.

En algunas realizaciones, el sujeto ha sido tratado por al menos 1 evento de hemorragia dentro de los 12 meses previos. En algunas realizaciones, el sujeto ha sido tratado por más de 1 evento de hemorragia dentro de los 12 meses previos.

Generalmente, la hemorragia menor se caracteriza por una hemorragia aguda o subaguda clínicamente evidente que no satisface los criterios para hemorragias mayores y produce un ingreso hospitalario por hemorragia, tratamiento médico o quirúrgico guiado por un médico para la hemorragia, o un cambio en la terapia antitrombótica (incluidos los fármacos del estudio) para la hemorragia (definición clínica de Aristotle); Todas las demás hemorragias (excepto las hemorragias mayores e ICH) (definición clínica de RE-LY); Hemorragia evidente que no cumple los criterios para hemorragias mayores pero que requiere la intervención médica, contacto no programado (visita o teléfono) con un médico, interrupción temporal del fármaco del estudio (es decir, dosificación retrasada),

dolor o deterioro de las actividades diarias (definición clínica de Rocket-AF). La hemorragia clínicamente relevante se definió como hematoma cutáneo  $> 25 \text{ cm}^2$ , hemorragia nasal espontánea con duración  $> 5$  minutos, hematuria macroscópica, hemorragia rectal espontánea, hemorragia gingival durante  $> 5$  minutos, cualquier hemorragia que provoque hospitalización, cualquier hemorragia que provoque transfusión  $< 2 \text{ U}$ , o cualquier otra hemorragia considerada relevante por el investigador (definición clínica de Petro); y/o CRNM (hemorragia no mayor clínicamente relevante) definida como hemorragia clínicamente evidente aguda o subaguda no mayor y que produce el ingreso hospitalario por hemorragia, tratamiento médico o quirúrgico guiado por un médico para la hemorragia, o un cambio en la terapia antitrombótica, así como eventos hemorrágicos menores definidos como eventos clínicamente evidentes agudos que no cumplen los criterios para hemorragias mayores o CRNM (definición clínica de Aristotle-J). Véase, por ejemplo, Wells G, Coyle D, Cameron C, et ál. Safety, Effectiveness, and Cost-Effectiveness of New Oral Anticoagulants Compared with Warfarin in Preventing Stroke and Other Cardiovascular Events in Patients with Atrial Fibrillation [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 9 de abril de 2012. 3, CLINICAL REVIEW. Disponible en internet en [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK169813/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK169813/). La hemorragia menor puede incluir eventos definidos como aquellos que no cumplen los criterios de hemorragia mayor o clínicamente significativa; hemorragia menor de una herida (hemorragia en el sitio de inyección, epistaxis o hematoma de una herida que no requiere descompresión operativa); hemorragia evidente que no cumple los criterios de hemorragia mayor y se asocia con  $\geq 1$  de los siguientes: epistaxis que dura más de 5 min o que requiere intervención, equimosis o hematoma  $> 5 \text{ cm}$  en su dimensión más grande, hematuria no asociada con trauma relacionado con catéter urinario, hemorragia GI no relacionada con la intubación o colocación de un tubo NG, hematoma de heridas o complicaciones, hemorragia subconjuntival, que necesita el cese de la medicación; hemorragia menor en el tracto GI o urinario y hematoma en el sitio de una inyección; y/o hemorragia evidente que no cumple los criterios de hemorragia mayor. Véase, por ejemplo, Sobieraj DM, Coleman CI, Tongbram V, et ál. Venous Thromboembolism Prophylaxis in Orthopedic Surgery [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (EE. UU.); marzo de 2012 (Comparative Effectiveness Reviews, núm. 49.) Apéndice F, Tablas de evidencia adicional. Disponible en internet en [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92309/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92309/).

Generalmente, la hemorragia mayor se caracteriza por los estándares de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH), e incluye cualquier hemorragia mortal y/o potencialmente mortal; hemorragia sintomática en un área u órgano crucial, y la hemorragia mayor se separa en hemorragia intracraneal (intracerebral, subdural) y extracraneal (GI, no GI) (definición clínica de RE-LY); hemorragia sintomática hacia un sitio anatómico crucial (definición clínica de Rocket-AF); hemorragia retroperitoneal, intracraneal, intraocular o intraespinal potencialmente mortal; o hemorragia que requiere cirugía (definición clínica de Aristotle-J). Los eventos hemorrágicos mayores pueden incluir aquellos en los que hay una disminución en la hemoglobina de al menos 20 g/L o una transfusión  $> 2$  unidades de sangre entera (se mencionan las células empaquetadas en la definición de hemorragia potencialmente mortal, la definición de hemorragia potencialmente mortal de RE-LY:  $\geq 1$  de los siguientes criterios: (1) hemorragia intracraneal sintomática mortal; (2) reducción en el nivel de hemoglobina de al menos 5.0 g/L; (3) transfusión de al menos 4 U de sangre o células empaquetadas; (4) asociada con hipotensión que requiere el uso de agentes inotrópicos intravenosos; o (5) requiere intervención quirúrgica); disminución en la hemoglobina  $> 2 \text{ g/dL}$  o transfusión  $> 2$  unidades de sangre entera/globulos rojos (definición clínica de ISTH o Rocket-AF); y/o hemorragia que requiere cirugía o transfusión  $\geq 2 \text{ U}$  o asociada con episodios de disminución en la hemoglobina  $\geq 2.0 \text{ g/L}$ . Véase, por ejemplo, Wells G, Coyle D, Cameron C, et ál. Safety, Effectiveness, and Cost-Effectiveness of New Oral Anticoagulants Compared with Warfarin in Preventing Stroke and Other Cardiovascular Events in Patients with Atrial Fibrillation [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 9 de abril de 2012. 3, CLINICAL REVIEW. Disponible en internet en [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK169813/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK169813/). La hemorragia mayor puede incluir hemorragia clínicamente evidente asociada con una disminución  $> 20 \text{ g/L}$  en la Hb; hemorragia clínicamente evidente que provoca una transfusión de  $> 2 \text{ U}$  de células empaquetadas o sangre entera; hemorragia mortal, retroperitoneal, intracraneal, intraocular o intraespinal; hemorragia que justifica el cese del tratamiento o que provoca una nueva operación; hemorragia mortal, retroperitoneal, intracraneal o intraespinal; hemorragia que implica otro órgano crucial; hemorragia que provoca una nueva operación; hemorragia evidente con un índice de hemorragia  $\geq 2$ ; hemorragia mayor de una herida (hematoma de herida que requiere descompresión operativa), o hemorragia mayor no relacionada con una herida (hemorragia gastrointestinal o intracerebral); hemorragia clínicamente evidente asociada con una disminución en la Hb  $\geq 2 \text{ g/dL}$  o una necesidad de transfusión  $\geq 2 \text{ U}$  de RBC; intracraneal o retroperitoneal (que da como resultado la interrupción permanente de la anticoagulación). Véase, por ejemplo, Sobieraj DM, Coleman CI, Tongbram V, et ál. Venous Thromboembolism Prophylaxis in Orthopedic Surgery [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (EE. UU.); marzo de 2012 (Comparative Effectiveness Reviews, núm. 49.) Apéndice F, Tablas de evidencia adicional. Disponible en internet en: [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92309/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92309/).

Las composiciones de rVWF pueden estar contenidas en formulaciones farmacéuticas, tal como se describe en la presente. Dichas formulaciones pueden administrarse por vía oral, tópica, transdérmica, parenteral, mediante aspersión para inhalación, por vía vaginal, rectal o mediante inyección intracraneal. El término parenteral tal como se usa en la presente incluye inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares, inyección intracisternal o técnicas de infusión. También se contempla la administración por inyección intravenosa, intradérmica, intramuscular, intramamaria, intraperitoneal, intratecal, retrobulbar, intrapulmonar y/o implante quirúrgico en un sitio

particular. Generalmente, las composiciones esencialmente no contienen pirógenos, así como otras impurezas que pueden ser dañinas para el receptor.

- 5 En un aspecto, las formulaciones de la invención se administran mediante un bolo inicial seguido por una infusión continua para mantener los niveles terapéuticos en circulación del producto farmacéutico. Como otro ejemplo, el compuesto de la invención se administra como una dosis única. Los expertos en la técnica optimizarán fácilmente las dosificaciones y los regímenes de administración eficaces determinados por la buena práctica médica y la condición clínica del paciente individual. La vía de administración puede ser, de modo no taxativo, administración intravenosa, intraperitoneal, subcutánea o intramuscular. La frecuencia de la dosificación depende de los 10 parámetros de farmacocinética de los agentes y la vía de administración. La formulación farmacéutica óptima es determinada por un experto en la técnica dependiendo de la vía de administración y dosis deseada. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18.<sup>a</sup> Ed., 1990, Mack Publishing Co., Easton, Pa. 18042 páginas 1435-1712.
- 15 Esas formulaciones influyen en el estado físico, la estabilidad, la velocidad de liberación in vivo y la velocidad de eliminación in vivo de los agentes que se administran. En virtud de la vía de administración, se calcula una dosis adecuada de acuerdo con el peso corporal, el área de la superficie del cuerpo o el tamaño del órgano. Las dosificaciones adecuadas pueden determinarse a través del uso de ensayos establecidos para determinar los niveles de las dosificaciones en sangre junto con datos de respuesta a la dosis adecuada. El régimen de 20 dosificación final es determinado por el médico tratante, considerando varios factores que modifican la acción de los fármacos, por ejemplo, la actividad específica del fármaco, la gravedad del daño y la capacidad de respuesta del paciente, la edad, condición, peso corporal, sexo y dieta del paciente, la gravedad de cualquier infección, hora de administración y otros factores clínicos. A modo de ejemplo, una dosis típica de un VWF recombinante de la 25 presente invención es aproximadamente 50 UI/kg, igual a 500 µg/kg. A medida que se llevan a cabo los estudios, surgirá información adicional con respecto a los niveles de dosificación adecuados y la duración del tratamiento para varias enfermedades y afecciones.

La puesta en práctica de la presente invención puede emplear, a menos que se indique de otra modo, técnicas y descripciones convencionales de química orgánica, tecnología de polímeros, biología molecular (que incluye 30 técnicas recombinantes), biología celular, bioquímica e inmunología, las cuales se encuentran comprendidas dentro del conocimiento de la técnica. Dichas técnicas convencionales incluyen síntesis de matriz polimérica, hibridación, enlace y detección de hibridación mediante el uso de un marcador. Se pueden obtener ilustraciones específicas de técnicas adecuadas mediante referencia al ejemplo que figura más adelante en la presente. Sin embargo, por supuesto, también se pueden emplear otros procedimientos convencionales equivalentes. Dichas 35 descripciones y técnicas convencionales se pueden encontrar en manuales de laboratorio estándar, tales como Genome Analysis: A Laboratory Manual Series (Tomos I-IV), Using Antibodies: A Laboratory Manual, Cells: A Laboratory Manual, PCR Primer: A Laboratory Manual y Molecular Cloning: A Laboratory Manual (todos de Cold Spring Harbor Laboratory Press), Stryer, L. (1995) Biochemistry (4.<sup>a</sup> ed.) Freeman, Highly stabilized York, Gait, "Oligonucleotide Synthesis: A Practical Approach" 1984, IRL Press, Londres, Nelson y Cox (2000), Lehninger, 40 Principles of Biochemistry 3rd Ed., W. H. Freeman Pub., Highly stabilized York, N.Y. y Berg et ál. (2002) Biochemistry, 5.<sup>a</sup> Ed., W. H. Freeman Pub., Highly stabilized York, N.Y..

Cabe observar que, como se emplean en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una", "el" y "la" incluyen los referentes plurales, a menos que el contexto exprese claramente lo contrario. Por lo tanto, por ejemplo, la referencia a "una polimerasa" hace referencia a un agente o mezclas de 45 dichos agentes y la referencia a "el método" incluye la referencia a etapas y métodos equivalentes conocidos por los expertos en la técnica, y así sucesivamente.

Cabe observar que, como se emplean en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una", "el" y "la" incluyen los referentes plurales, a menos que el contexto exprese claramente lo contrario. Por lo tanto, por ejemplo, la referencia a "una polimerasa" hace referencia a un agente o mezclas de dichos agentes y la referencia a "el método" incluye la referencia a etapas y métodos equivalentes conocidos por 50 los expertos en la técnica, y así sucesivamente.

55 A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente tienen el mismo significado comúnmente entendido por un experto en la técnica a la que pertenece la presente invención.

Cuando se proporciona un intervalo de valores, se entiende que cada valor intermedio, hasta una décima parte de la unidad del límite inferior, a menos que el contexto claramente indique lo contrario, entre el límite superior e 60 inferior de ese intervalo y cualquier otro valor intermedio o establecido en ese intervalo indicado, se encuentra comprendido por la invención. Los límites superiores e inferiores de estos intervalos más pequeños pueden estar incluidos de forma independiente en los intervalos más pequeños comprendidos dentro de la invención, sujeto a cualquier límite específicamente excluido en el intervalo establecido. Cuando el intervalo establecido incluye uno o ambos límites, también se incluyen en la invención los intervalos que excluyen alguno de ambos de los límites 65 incluidos.

En la descripción anterior se presentan diversos detalles específicos a los efectos de proporcionar una comprensión más exhaustiva de la presente invención. Sin embargo, resultará evidente para el experto en la técnica que la presente invención puede ponerse en práctica sin uno o más de estos detalles específicos. En otros casos, no se han descrito las características conocidas y los procedimientos conocidos por los expertos en la técnica a los efectos de evitar confusiones con respecto a la invención.

Aunque la presente invención se describe principalmente con referencia a realizaciones específicas, también se prevé que otras realizaciones resultarán evidentes para los expertos en la técnica tras la lectura de la presente descripción, y se pretende que dichas realizaciones estén contenidas dentro del método de la presente invención.

## 10 Ejemplos

Ejemplo 1: Tratamiento para episodios de hemorragia GI con el factor de von Willebrand recombinante en pacientes con enfermedad de von Willebrand grave: subanálisis del estudio fundamental de fase 3 según demanda

### 15 Introducción

Los eventos de hemorragia gastrointestinal (GI) se producen hasta en el 20 % de los pacientes con la enfermedad de von Willebrand (VWD) y se han observado en asociación con lesiones angiodisplásicas en 2 %-4 % de los pacientes con VWD (1-3). Las hemorragias GI están estrechamente asociadas con la ausencia de multímeros muy grandes (ULM) y de peso molecular superior del factor de von Willebrand (VWF), que se observan con mayor frecuencia en pacientes con VWD tipo 2A y tipo 3 (4). Usualmente, se necesitan dosis más altas y duraciones más largas de la terapia con concentrados de reemplazo de VWF derivado de plasma para resolver las hemorragias GI en comparación con hemorragias en otros sitios, y aun así el tratamiento puede no tener éxito (5). VONVENDI (factor de von Willebrand [recombinante], Baxalta US Inc., Westlake Village, CA) es un concentrado de VWF recombinante (rVWF) en el cual los ULM, los multímeros de VWF hemostáticamente más eficaces, se conservan debido a que no se exponen a ADAMTS13 durante la fabricación (6).

### 30 Objetivos

El ensayo clínico fundamental de fase 3 de rVWF evaluó su eficacia y seguridad con y sin el factor VIII recombinante (rFVIII) (ADVATE [factor antihemofílico (recombinante)], Baxalta US Inc., Westlake Village, CA) para el tratamiento de hemorragias en pacientes con VWD grave (7). Este subanálisis se realizó mediante el uso de los datos de pacientes que experimentaron eventos de hemorragia GI durante la participación en el ensayo clínico fundamental.

### 35 Métodos

Ensayo clínico de fase 3 prospectivo aleatorio (NCT01410227) para evaluar los datos demográficos de los pacientes, características de la hemorragia GI, eficacia hemostática, tiempo de tratamiento y resolución de la hemorragia, y dosificaciones de rVWF ± rFVIII. La población del estudio incluyó hombres y mujeres de 18-65 años de edad, con VWD tipo 3 o tipo 1 o 2 grave y que habían sido tratados por ≥ 1 evento hemorrágico dentro de los 12 meses previos a la inscripción. Tratamiento de hemorragias según demanda: Hemorragias menores/moderadas: 40-60 UI/kg del rVWF; Hemorragias mayores/graves: hasta 80 UI/kg del rVWF cada 8-12 h durante 3-7 d.

La dosis inicial del rVWF se administró conjuntamente con rFVIII en una relación de 1.3:1 ± 0.2 de rVWF:rFVIII. El rVWF se administró solo después de eso, siempre que se lograran los niveles hemostáticos de FVIII:C.

50 La eficacia hemostática se calificó en una escala de 4 puntos (ninguna = 4, moderada = 3, buena = 2, excelente = 1).

Se controlaron los eventos adversos durante todo el estudio.

### 55 Resultados

Se trataron un total de 192 eventos hemorrágicos con rVWF y se evaluó la eficacia hemostática durante el estudio; la eficacia hemostática se calificó como excelente (96.9 %) o buena (3.1 %) en cada caso. 4 pacientes con VWD tipo 3 y una mediana de edad de 32.5 años experimentaron un total de 6 eventos de hemorragia GI (Tabla 1).

60 Tabla 1. Datos demográficos de los pacientes en el subgrupo de hemorragia GI

| Paciente | Edad, y | Peso, kg | Sexo      | Tipo de VWD | Hemorragias GI durante el estudio, n |
|----------|---------|----------|-----------|-------------|--------------------------------------|
| 1        | 26      | 72       | Masculino | 3           | 1                                    |

|   |    |    |           |   |   |
|---|----|----|-----------|---|---|
| 2 | 42 | 85 | Masculino | 3 | 2 |
| 3 | 37 | 85 | Femenino  | 3 | 2 |
| 4 | 28 | 77 | Femenino  | 3 | 1 |

GI=gastrointestinal; VWD=enfermedad de Von Willebrand.

Tabla 2. Características de la hemorragia y eficacia en el subgrupo de hemorragias GI

| Paciente | Hemorragias tratadas durante el estudio, n | Gravedad de las hemorragias GI | Días hasta el tratamiento*, n | Calificación de eficacia clínica | Infusiones hasta la resolución, n | Tiempo hasta la resolución†, h |
|----------|--------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|
| 1        | 4                                          | Mayor/Grave                    | 0                             | Excelente                        | 1                                 | Desconocida                    |
| 2        | 6                                          | Moderada                       | 3                             | Excelente                        | 1                                 | 1.8                            |
| 2        | 6                                          | Moderada                       | 7                             | Excelente                        | 1                                 | 2.7                            |
| 3        | 2                                          | Menor                          | 3                             | Excelente                        | 1                                 | 18.6                           |
| 3        | 2                                          | Menor                          | 0                             | Buena                            | 2                                 | Desconocida                    |
| 4        | 1                                          | Mayor/Grave                    | 3                             | Excelente                        | 2                                 | 14.0                           |

GI=gastrointestinal.

\*Días desde el inicio de la hemorragia hasta la primera infusión.

†Tiempo desde la primera infusión de rVWF hasta la resolución del episodio hemorrágico

5 Tabla 3. Uso de rVWF y rFVIII en el subgrupo de hemorragias GI

| Paciente | Gravedad de las hemorragias GI | Infusión 1  | Infusión 2    | Calificación de eficacia hemostática | Duración entre las infusiones de rVWF* |
|----------|--------------------------------|-------------|---------------|--------------------------------------|----------------------------------------|
|          |                                | rVWF, UI/kg | rFVIII, UI/kg | rVWF, UI/kg                          |                                        |
| 1        | Mayor/Grave                    | 57.5        | 41.5          | —                                    | Excelente                              |
| 2        | Moderada                       | 60.1        | 49.4          | —                                    | Excelente                              |
| 2        | Moderada                       | 59.9        | 46.0          | —                                    | Excelente                              |
| 3        | Menor                          | 53.6        | 19.4          | —                                    | Excelente                              |
| 3        | Menor                          | 53.5        | 19.3          | 53.5                                 | Buena                                  |
| 4        | Mayor/Grave                    | 60.5        | 25.0          | 60.5                                 | Excelente                              |

Tabla 4. Eventos adversos en el subgrupo de hemorragia GI

|                           |              |            |
|---------------------------|--------------|------------|
| Eventos adversos          | Pacientes, n | Eventos, n |
| Total                     | 4            | 28         |
| No graves                 | 4            | 26         |
| No relacionados           | 4            | 23         |
| Posiblemente relacionados | 1            | 3*         |
| Graves                    | 2            | 2          |
| No relacionados           | 2            | 2          |
| Posiblemente relacionados | 0            | 0          |

GI=gastrointestinal.

\*Taquicardia, disgeusia y parestesia en el sitio de infusión.

10

De las 6 hemorragias GI, se informaron 2 de cada una como leves, moderadas y mayores/graves (Tabla 2). 67 % de las hemorragias GI (4/6) requirieron solo 1 infusión de rVWF para tratar con éxito la hemorragia; 33 % de las hemorragias GI (2/6) requirieron 2 infusiones para lograr la hemostasia. La mediana del tiempo hasta la resolución, que se conoció para 4/6 hemorragias, fue de 8.3 h (intervalo, 1.8-18.6 h). 100 % de las hemorragias GI tratadas con rVWF tenían una eficacia hemostática calificada como excelente (83 % [5/6]) o buena (17 % [1/6]; Figura 1).

15

Los 4 pacientes con hemorragias GI experimentaron un total de 28 eventos adversos (Tabla 4). En 1 paciente se produjeron 3 eventos adversos no graves posiblemente relacionados (taquicardia, disgeusia y parestesia en el sitio de infusión). Los eventos adversos graves incluyeron hemorragia GI y estreñimiento en 1 paciente cada uno, y ninguno de los eventos se consideró relacionado con el fármaco del estudio.

20

La hemorragia GI se produjo por 2 úlceras crónicas con evidencia de una hemorragia reciente y, según el protocolo, se consideró un evento adverso grave porque el investigador pensó que también podría haberse producido en un individuo sano en las mismas circunstancias. El uso del rVWF y rFVIII se muestra en la Tabla 3. La mediana de la dosis por infusión fue de 58.7 UI/kg (intervalo, 53.5-60.5 UI/kg) para el rVWF y 33.3 UI/kg (intervalo, 19.3-49.4 UI/kg) para el rFVIII. La mediana de la dosis total por hemorragia fue de 60.0 UI/kg (intervalo, 53.6-121.0 UI/kg) para el rVWF y 33.3 UI/kg (intervalo, 19.3-49.4 UI/kg) para el rFVIII.

#### Conclusiones

En este subanálisis del ensayo clínico fundamental de fase 3, el rVWF fue seguro y eficaz para el tratamiento según demanda de hemorragias GI en pacientes con VWD grave.

De las 6 hemorragias GI (2 menores, 2 moderadas, 2 mayores/graves), la eficacia hemostática se calificó como excelente para 5 (83 %) y buena para 1 (17 %). Una sola infusión de rVWF tuvo éxito en el tratamiento de 4 (67 %) de las hemorragias GI (1 menor, 2 moderadas, 1 mayor/grave). El tiempo hasta la resolución de las hemorragias GI estuvo disponible para 4 pacientes y varió de 1.8-18.6 h (mediana, 8.3 h).

Estos hallazgos de una pequeña cohorte de pacientes justifican una evaluación adicional de la función del rVWF en el tratamiento de las hemorragias GI y la angiodisplasia en una población de pacientes con VWD más grande.

La asociación emergente entre la angiodisplasia y la falta de multímeros de VWF de mayor peso molecular sugiere que el rVWF, con su mayor contenido de ULM, puede beneficiar de forma particular a esta población de pacientes (8,9).

#### Referencias

1. Randi AM. *Thromb Res.* 2016;141 Supl 2:555-58.
  2. Randi AM y Laffan MA. *J Thromb Haemost.* 2017;15(1):13-20.
  3. Franchini M y Mannucci PM. *Thromb Haemost.* 2014;112(3):427-431.
  4. Franchini M y Mannucci PM. *Br J Haematol.* 2013;161(2):177-182.
  5. Berntorp E, et ál. *Haemophilia.* 2009;15(1):122-130.
  6. Turecek PL, et ál. *Hamostaseologie.* 2009;29(supl 1):S32-38.
  7. Gill JC, et ál. *Blood.* 2015;126(17):2038-2046.
  8. Selvam S y James P. *Semin Thromb Hemost.* 2017.
  9. Franchini M y Mannucci PM. *Expert Rev Hematol.* 2016;9(9):825-830.
- Ejemplo 2: Farmacocinética, seguridad y eficacia del factor de von Willebrand recombinante (rvwf) en el tratamiento de hemorragias

#### Breve compendio:

El objetivo de este estudio de fase 3 es evaluar la farmacocinética de rVWF:rFVIII y rVWF, y evaluar la seguridad y la eficacia de rVWF:rFVIII y rVWF en el tratamiento de eventos hemorrágicos en sujetos con enfermedad de von Willebrand (VWD) hereditaria grave.

| Grupo                                                                                                                                         | Intervención/tratamiento                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Experimental: Grupo de PK 80 (mínimo de 22 sujetos con VWD grave)<br>Evaluación de PK (80 UI/kg de rVWF) + período de tratamiento de 12 meses | Biológico: Factor de von Willebrand recombinante (rVWF)<br>Administración intravenosa<br>Otros nombres:<br>• BAX 111<br>• rVWF<br>Biológico: Factor VIII recombinante (rFVIII)<br>Administración intravenosa<br>Otros nombres:<br>• rFVIII<br>• ADVATE |

| Grupo                                                                                                                                                                             | Intervención/tratamiento                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Experimental: Grupo de PK 50 (14 sujetos con VWD tipo 3)<br>Dos evaluaciones de PK individuales en ciego (50 UI/kg de rVWF + rFVIII/placebo) + período de tratamiento de 12 meses | Biológico: Factor de von Willebrand recombinante (rVWF)<br>Administración intravenosa<br>Otros nombres: <ul style="list-style-type: none"><li>● BAX 111</li><li>● rVWF</li></ul> Fármaco: Placebo<br>Suministro con jeringa de solución salina fisiológica para infusión<br>Otros nombres: <ul style="list-style-type: none"><li>● solución salina</li><li>● solución salina fisiológica</li></ul> Biológico: Factor VIII recombinante (rFVIII)<br>Administración intravenosa<br>Otros nombres: <ul style="list-style-type: none"><li>● rFVIII</li><li>● ADVATE</li></ul> |
| Experimental: Grupo de PK 50 solo (mínimo de 7 sujetos con VWD tipo 3)<br>Evaluación de PK (50 UI/kg de rVWF) solo, sin tratamiento de episodios hemorrágicos                     | Biológico: Factor de von Willebrand recombinante (rVWF)<br>Administración intravenosa<br>Otros nombres: <ul style="list-style-type: none"><li>● BAX 111</li><li>● rVWF</li></ul> Fármaco: Placebo<br>Suministro con jeringa de solución salina fisiológica para infusión<br>Otros nombres: <ul style="list-style-type: none"><li>● solución salina</li><li>● solución salina fisiológica</li></ul> Biológico: Factor VIII recombinante (rFVIII)<br>Administración intravenosa<br>Otros nombres: <ul style="list-style-type: none"><li>● rFVIII</li><li>● ADVATE</li></ul> |
| Experimental: Tratamiento solo (hasta 7 sujetos independientes del subtipo de VWD)<br>Tratamiento de episodios hemorrágicos durante un total de 12 meses                          | Biológico: Factor de von Willebrand recombinante (rVWF)<br>Administración intravenosa<br>Otros nombres: <ul style="list-style-type: none"><li>● BAX 111</li><li>● rVWF</li><li>●</li></ul> Biológico: Factor VIII recombinante (rFVIII)<br>Administración intravenosa<br>Otros nombres: <ul style="list-style-type: none"><li>● rFVIII</li><li>● ADVATE</li></ul>                                                                                                                                                                                                         |

#### Mediciones de resultados primarios

Mediciones de resultados primarios: Resultado primario #1

5

Porcentaje de participantes con éxito de tratamiento para los episodios hemorrágicos tratados [Período de tiempo: Durante 12 meses después de la primera infusión de rVWF:rFVIII o rVWF]

10

El éxito del tratamiento se definió como el grado de control de los episodios hemorrágicos (BE) mediante el uso de una puntuación de calificación de la eficacia promedio < 2.5 para los BE de un participante tratado con el producto del estudio (factor de von Willebrand recombinante [rVWF] con o sin el factor VIII recombinante [rFVIII]) durante el período de estudio. Puntuaciones utilizadas: Excelente = 1 - infusiones reales ≤ cantidad estimada de infusiones necesarias para tratar el BE; sin necesidad de VWF adicional (todos los BE); Buena = 2 - > 1-2 infusiones (BE menores/moderados) o < 1.5 infusiones (BE mayores) más que las estimadas necesarias para controlar el BE; sin necesidad de VWF adicional (todos los BE); Moderada = 3 ≥ 3 infusiones (BE menores/moderados) o ≥ 1.5 infusiones (BE mayores) más que las estimadas necesarias para controlar el BE; sin necesidad de VWF adicional (todos los BE); Ninguna = 4 - hemorragia grave no controlada o intensidad de la

15

hemorragia sin cambios; se necesita VWF adicional. Se incluyeron participantes con calificación de eficacia primaria disponible (posibles hemorragias gastrointestinales excluyentes) en el conjunto de análisis completo.

Mediciones de resultados secundarios

5

Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #1

Porcentaje de episodios hemorrágicos tratados con calificación de eficacia "excelente" o "buena" [Período de tiempo: Durante 12 meses después de la primera infusión de rVWF:rFVIII o rVWF]

10

Las calificaciones de la eficacia como "excelente" o "buena" para el control de episodios hemorrágicos (BE) con el producto del estudio (factor de von Willebrand recombinante [rVWF] con o sin el factor VIII recombinante [rFVIII]) se definen de la siguiente manera: Excelente - infusiones reales ≤ cantidad estimada de infusiones necesarias para tratar el BE; sin necesidad de VWF adicional (todos los BE); Buena - > 1-2 infusiones (BE

15

menores/moderados) o < 1.5 infusiones (BE mayores) más que las estimadas necesarias para controlar el BE; sin necesidad de VWF adicional (todos los BE). El conjunto de datos incluyó los posibles BE estimados tratados con el producto del estudio con una calificación de eficacia disponible de los participantes en el conjunto de análisis completo.

20

Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #2

Porcentaje de episodios hemorrágicos tratados con calificación de eficacia "excelente" o "buena", con exclusión de hemorragias gastrointestinales [Período de tiempo: Durante 12 meses después de la primera infusión de rVWF:rFVIII o rVWF]

25

Las calificaciones de la eficacia como "excelente" o "buena" para el control de episodios hemorrágicos (BE) con el producto del estudio (factor de von Willebrand recombinante [rVWF] con o sin el factor VIII recombinante [rFVIII]) se definen de la siguiente manera: Excelente - infusiones reales ≤ cantidad estimada de infusiones necesarias para tratar el BE; sin necesidad de VWF adicional (todos los BE); Buena - > 1-2 infusiones (BE

30

menores/moderados) o < 1.5 infusiones (BE mayores) más que las estimadas necesarias para controlar el BE; sin necesidad de VWF adicional (todos los BE). El conjunto de datos incluyó los posibles BE estimados, con exclusión de las hemorragias gastrointestinales (GI), tratados con el producto del estudio con una calificación de eficacia disponible de los participantes en el conjunto de análisis completo.

35

Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #3

Cantidad de infusiones de rVWF:rFVIII y/o rVWF por episodio hemorrágico

[Período de tiempo: Durante 12 meses después de la primera infusión de rVWF:rFVIII o rVWF]

40

La cantidad real de infusiones del factor de von Willebrand recombinante: factor VIII recombinante (rVWF:rFVIII) y/o rVWF necesaria para tratar un episodio hemorrágico (BE). Los BE debían ser tratados inicialmente con una infusión de rVWF:rFVIII y posteriormente con rVWF con o sin rFVIII, en función de los niveles de FVIII, si estaban disponibles. En los casos en que los niveles de FVIII no estaban disponibles, se utilizaron los datos de PK de cada participante para determinar la dosis de rFVIII. El conjunto de datos incluyó los posibles BE estimados tratados con el producto del estudio con una calificación de eficacia disponible de los participantes en el conjunto de análisis completo.

45

Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #4

50

Cantidad de unidades de rVWF:rFVIII y/o rVWF por episodio hemorrágico

[Período de tiempo: Durante 12 meses después de la primera infusión de rVWF:rFVIII o rVWF]

55

La cantidad de unidades se proporciona como la dosis real [UI/kg] del factor de von Willebrand recombinante: factor VIII recombinante (rVWF:rFVIII) y/o rVWF necesaria para tratar un episodio hemorrágico (BE). Los BE debían ser tratados inicialmente con una infusión de rVWF:rFVIII y posteriormente con rVWF con o sin rFVIII, en función de los niveles de FVIII, si estaban disponibles. En los casos en que los niveles de FVIII no estaban disponibles, se utilizaron los datos de PK de cada participante para determinar la dosis de rFVIII. El conjunto de datos incluyó los posibles BE estimados tratados con el producto del estudio, con número de lote conocido, con una calificación de eficacia disponible de los participantes en el conjunto de análisis completo.

60

Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #5

65

Porcentaje de participantes que desarrollan anticuerpos inhibidores del FVIII

[Período de tiempo: Durante 12 meses después de la primera infusión de rVWF:rFVIII o rVWF].

5 Se evaluó el desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del factor VIII (FVIII) mediante la modificación de Nijmegen del ensayo de Bethesda. Las pruebas positivas para el inhibidor de FVIII se definieron como  $\geq 0.4$  unidades de Bethesda/mL (BU/mL) mediante el ensayo de Bethesda modificado por Nijmegen, lo que se confirmó con una segunda prueba realizada en una muestra independiente obtenida 2-4 semanas después de la primera prueba. El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría.

10 Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #6

Porcentaje de participantes que desarrollan anticuerpos inhibidores del VWF

15 [Período de tiempo: Despues de firmar el consentimiento informado hasta 12 meses después de la primera infusión de rVWF:rFVIII o rVWF].

20 Se midieron las actividades de los anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCO), la unión al colágeno de VWF (VWF:CB) y la unión al Factor VIII de VWF (VWF:FVIIIB) mediante el uso de la modificación de Nijmegen del ensayo de Bethesda. Una unidad de Bethesda (BU) se define como la cantidad de inhibidor que disminuyó la actividad medida en el ensayo hasta el 50 % de esta en las muestras de control negativo. Los ensayos se validaron mediante el uso de muestras de plasma humano de dos pacientes con VWD tipo 3 con inhibidores de titulación baja (1-2 BU/mL) y alta ( $\sim 10$  BU/mL) y muestras de primates no humanos inmunizados con rVWF humano ( $> 100$  BU/mL). El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría.

25 Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #7

Porcentaje de participantes que desarrollan anticuerpos de unión al VWF

30 [Período de tiempo: Despues de firmar el consentimiento informado hasta 12 meses después de la primera infusión de rVWF:rFVIII o rVWF].

35 La presencia de anticuerpos anti-VWF de unión total se determinó mediante un ensayo de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA) que emplea anticuerpos policlonales anti-inmunoglobulina humana (Ig) (IgG, IgM e IgA). El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría.

Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #8

Porcentaje de participantes que desarrollan anticuerpos de unión al CHO

40 [Período de tiempo: Despues de firmar el consentimiento informado hasta 12 meses después de la primera infusión de rVWF:rFVIII o rVWF].

45 La presencia de anticuerpos anti-CHO de unión total se determinó al medir el total de anticuerpos de inmunoglobulina (Ig) (IgG, IgA, IgM) contra la proteína de ovario de hámster chino (CHO) mediante el uso de un ensayo de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA). El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría.

50 Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #9

Porcentaje de participantes que desarrollan anticuerpos de unión a rFurina

55 [Período de tiempo: Despues de firmar el consentimiento informado hasta 12 meses después de la primera infusión de rVWF:rFVIII o rVWF].

60 La presencia de anticuerpos anti-rFurina de unión total se determinó al medir el total de anticuerpos de inmunoglobulina (Ig) (IgG, IgA, IgM) contra la proteína rFurina mediante el uso de un ensayo de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA). El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría.

65 Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #10

Porcentaje de participantes que desarrollan anticuerpos de unión a inmunoglobulina de ratón [Período de tiempo: Despues de firmar el consentimiento informado hasta 12 meses después de la primera infusión de rVWF:rFVIII o rVWF].

La presencia de anticuerpos anti-inmunoglobulina murina (IgG) de unión total se determinó mediante el uso de un ensayo de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA). El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría.

5 Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #11

Porcentaje de participantes que tuvieron aparición de eventos trombóticos

10 [Período de tiempo: Despues de firmar el consentimiento informado hasta 12 meses después de la primera infusión de rVWF:rFVIII o rVWF].

Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #12

15 Cantidad de eventos adversos relacionados con el producto del estudio incluidos los cambios clínicamente significativos en los parámetros de laboratorio y los signos vitales [Período de tiempo: Durante 12 meses después de la primera infusión de rVWF:rFVIII o rVWF].

20 Se describen los eventos adversos (AE) relacionados con el producto del estudio (factor de von Willebrand recombinante [rVWF] con o sin el factor VIII recombinante [rFVIII]). Se incluyen solo los parámetros de laboratorio (hematología y química clínica) y los signos vitales (examen físico, ECG) con hallazgos clínicamente significativos que se registran como AE. Categorías presentadas como Gravedad-Clase de órgano y sistema-Término preferido; Gravedad: evento adverso grave (SAE); evento adverso no graves (nsAE); Clase de órgano y sistema: Trastornos cardíacos (CARD); Trastornos generales y condiciones del sitio de administración (GEN); Investigaciones (INV); Trastornos del sistema nervioso (NERV); Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (SKN); Trastornos vasculares (VAS). El nombre de la categoría incluye la cantidad de AE [N] para la categoría.

25 Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #13

30 Cantidad de participantes con eventos adversos relacionados con el producto del estudio incluidos los cambios clínicamente significativos en los parámetros de laboratorio y los signos vitales [Período de tiempo: Durante 12 meses después de la primera infusión de rVWF:rFVIII o rVWF].

35 Se describe la cantidad de participantes con eventos adversos (AE) relacionados con el producto del estudio (factor de von Willebrand recombinante [rVWF] con o sin el factor VIII recombinante [rFVIII]). Se incluyen solo los parámetros de laboratorio (hematología y química clínica) y los signos vitales (examen físico, ECG) con hallazgos clínicamente significativos que se registran como AE. Categorías presentadas como Gravedad-Clase de órgano y sistema-Término preferido; Gravedad: evento adverso grave (SAE); evento adverso no graves (nsAE); Clase de órgano y sistema: Trastornos cardíacos (CARD); Trastornos generales y condiciones del sitio de administración (GEN); Investigaciones (INV); Trastornos del sistema nervioso (NERV); Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (SKN); Trastornos vasculares (VAS).

40 Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #14

45 Cantidad de eventos adversos por infusión relacionados con el producto del estudio incluidos los cambios clínicamente significativos en los parámetros de laboratorio y los signos vitales [Período de tiempo: Durante 12 meses después de la primera infusión de rVWF:rFVIII o rVWF].

50 Se describen los eventos adversos (AE) por infusión relacionados con el producto del estudio (factor de von Willebrand recombinante [rVWF] con o sin el factor VIII recombinante [rFVIII]). Se incluyen solo los parámetros de laboratorio (hematología y química clínica) y los signos vitales (examen físico, ECG) con hallazgos clínicamente significativos que se registran como AE. Categorías presentadas como Gravedad-Clase de órgano y sistema-Término preferido; Gravedad: evento adverso grave (SAE); evento adverso no graves (nsAE); Clase de órgano y sistema: Trastornos cardíacos (CARD); Trastornos generales y condiciones del sitio de administración (GEN); Investigaciones (INV); Trastornos del sistema nervioso (NERV); Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (SKN); Trastornos vasculares (VAS).

55 Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #15

60 PK50 - Área bajo la curva de concentración en plasma/Tiempo desde el momento 0 a infinito (AUC0-∞/Dosis) de VWF:RCO [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante 28 ± 3 días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso].

65 Área bajo la curva (AUC) de concentración en plasma desde el momento 0 a infinito del cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCO) después de la infusión de 50 UI/kg del factor de von Willebrand

recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCO rVWF) administrados junto con 38.5 UI/kg del Factor VIII recombinante (rFVIII) (relación de 1.3:1±0.2) [rVWF:rFVIII], o 50 UI/kg de VWF:RCO rVWF administrados junto con solución salina (placebo) [rVWF] para los sujetos en los grupos de PK50 (Grupo 1 y Grupo 2). El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría.

5 Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #16

PK50 - Área bajo la curva de concentración en plasma/Tiempo desde el momento 0 hasta las 96 horas (AUC0-96h/Dosis) de VWF:RCO [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 10 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante 28 ± 3 días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusions y el descanso].

15 Área bajo la curva (AUC) de concentración en plasma desde el momento 0 hasta las 96 horas del cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCO) después de la infusión de 50 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCO rVWF) administrados junto con 38.5 UI/kg del Factor VIII recombinante (rFVIII) (relación de 1.3:1±0.2) [rVWF:rFVIII], o 50 UI/kg de VWF:RCO rVWF administrados junto con solución salina (placebo) [rVWF] para los participantes en los grupos de PK50 (Grupo 1 y Grupo 2). El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la 20 categoría.

Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #17

25 PK50 - Tiempo de residencia promedio de VWF:RCO [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante 28 ± 3 días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusions y el descanso].

30 Tiempo de residencia promedio (MRT) del cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCO) después de la infusión de 50 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCO rVWF) administrados junto con 38.5 UI/kg del Factor VIII recombinante (rFVIII) (relación de 1.3:1±0.2) [rVWF:rFVIII], o 50 UI/kg de VWF:RCO rVWF administrados junto con solución salina (placebo) [rVWF] para los participantes en los grupos de PK50 (Grupo 1 y Grupo 2). El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría.

35 Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #18

40 PK50 - Eliminación de VWF:RCO [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante 28 ± 3 días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusions y el descanso].

45 Eliminación (CL) del cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCO) después de la infusión de 50 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCO rVWF) administrados junto con 38.5 UI/kg del Factor VIII recombinante (rFVIII) (relación de 1.3:1±0.2) [rVWF:rFVIII], o 50 UI/kg de VWF:RCO rVWF administrados junto con solución salina (placebo) [rVWF] para los participantes en los grupos de PK50 (Grupo 1 y Grupo 2). El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría.

50 Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #19

55 PK50 - Recuperación gradual de VWF:RCO [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante 28 ± 3 días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusions y el descanso].

60 Recuperación gradual (IR) para la concentración máxima en plasma del cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCO) después de la infusión de 50 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCO rVWF) administrados junto con 38.5 UI/kg del Factor VIII recombinante (rFVIII) (relación de 1.3:1±0.2) [rVWF:rFVIII], o 50 UI/kg de VWF:RCO rVWF administrados junto con solución salina (placebo) [rVWF] para los participantes en los grupos de PK50 (Grupo 1 y Grupo 2). El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría.

Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #20

65

PK50 - Semivida de la fase de eliminación de VWF:Co [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante 28 ± 3 días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso].

- 5 Semivida de la fase de eliminación (T1/2) del cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCo) después de la infusión de 50 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCo rVWF) administrados junto con 38.5 UI/kg del FVIII recombinante (rFVIII) (relación de 1.3:1±0.2) [rVWF:rFVIII], o 50 UI/kg de VWF:RCo rVWF administrados junto con solución salina (placebo) [rVWF] para los participantes en los grupos de PK50 (Grupo 1 y Grupo 2). El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría.
- 10

Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #21

- 15 PK50 - Volumen de distribución en estado estacionario de VWF:RCo [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante 28 ± 3 días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso].
- 20 Volumen de distribución en estado estacionario (Vss) del cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCo) después de la infusión de 50 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCo rVWF) administrados junto con 38.5 UI/kg del Factor VIII recombinante (rFVIII) (relación de 1.3:1±0.2) [rVWF:rFVIII], o 50 UI/kg de VWF:RCo rVWF administrados junto con solución salina (placebo) [rVWF] para los participantes en los grupos de PK50 (Grupo 1 y Grupo 2). El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría.
- 25

Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #22

- 30 PK50 - Área bajo la curva de concentración en plasma/Tiempo desde el momento 0 a infinito (AUC0-∞/Dosis) de VWF:Ag [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante 28 ± 3 días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso].
- 35 Área bajo la curva (AUC) de concentración en plasma desde el momento 0 a infinito del antígeno del factor de von Willebrand (VWF:Ag) después de la infusión de 50 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCo rVWF) administrados junto con 38.5 UI/kg del Factor VIII recombinante (rFVIII) (relación de 1.3:1±0.2) [rVWF:rFVIII], o 50 UI/kg de VWF:RCo rVWF administrados junto con solución salina (placebo) [rVWF] para los participantes en los grupos de PK50 (Grupo 1 y Grupo 2). El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría.
- 40

Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #23

- 45 PK50 - Área bajo la curva de concentración en plasma/Tiempo desde el momento 0 hasta las 96 horas (AUC0-96h/Dosis) de VWF:Ag [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante 28 ± 3 días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso].
- 50 Área bajo la curva (AUC) de concentración en plasma desde el momento 0 hasta las 96 horas del antígeno del factor de von Willebrand (VWF:Ag) después de la infusión de 50 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCo rVWF) administrados junto con 38.5 UI/kg del Factor VIII recombinante (rFVIII) (relación de 1.3:1±0.2) [rVWF:rFVIII], o 50 UI/kg de VWF:RCo rVWF administrados junto con solución salina (placebo) [rVWF] para los participantes en los grupos de PK50 (Grupo 1 y Grupo 2). El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría.
- 55

Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #24

- 60 PK50 - Tiempo de residencia promedio de VWF:Ag [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante 28 ± 3 días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso].
- 65 Tiempo de residencia promedio (MRT) del antígeno del factor de von Willebrand (VWF:Ag) después de la infusión de 50 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCo

rVWF) administrados junto con 38.5 UI/kg del Factor VIII recombinante (rFVIII) (relación de 1.3:1±0.2) [rVWF:rFVIII], o 50 UI/kg de VWF:RCO rVWF administrados junto con solución salina (placebo) [rVWF] para los participantes en los grupos de PK50 (Grupo 1 y Grupo 2). El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría.

5 Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #25

10 PK50 - Eliminación de VWF:Ag [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante 28 ± 3 días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso].

15 Eliminación (CL) del antígeno del factor de von Willebrand (VWF:Ag) después de la infusión de 50 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCO rVWF) administrados junto con 38.5 UI/kg del Factor VIII recombinante (rFVIII) (relación de 1.3:1±0.2) [rVWF:rFVIII], o 50 UI/kg de VWF:RCO rVWF administrados junto con solución salina (placebo) [rVWF] para los participantes en los grupos de PK50 (Grupo 1 y Grupo 2). El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría.

20 Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #26

25 PK50 - Recuperación gradual de VWF:Ag [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante 28 ± 3 días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso].

30 Recuperación gradual (IR) para la concentración máxima en plasma del antígeno del factor de von Willebrand (VWF:Ag) después de la infusión de 50 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCO rVWF) administrados junto con 38.5 UI/kg del Factor VIII recombinante (rFVIII) (relación de 1.3:1±0.2) [rVWF:rFVIII], o 50 UI/kg de VWF:RCO rVWF administrados junto con solución salina (placebo) [rVWF] para los participantes en los grupos de PK50 (Grupo 1 y Grupo 2). El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría.

35 Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #27

40 PK50 - Semivida de la fase de eliminación de VWF:Ag [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante 28 ± 3 días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso].

45 Semivida de la fase de eliminación (T1/2) del antígeno del factor de von Willebrand (VWF:Ag) después de la infusión de 50 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCO rVWF) administrados junto con 38.5 UI/kg del FVIII recombinante (rFVIII) (relación de 1.3:1±0.2) [rVWF:rFVIII], o 50 UI/kg de VWF:RCO rVWF administrados junto con solución salina (placebo) [rVWF] para los participantes en los grupos de PK50 (Grupo 1 y Grupo 2). El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría.

50 Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #28

55 PK50 - Volumen de distribución en estado estacionario de VWF:Ag [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante 28 ± 3 días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso].

60 Volumen de distribución en estado estacionario (Vss) del antígeno del factor de von Willebrand (VWF:Ag) después de la infusión de 50 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCO rVWF) administrados junto con 38.5 UI/kg del Factor VIII recombinante (rFVIII) (relación de 1.3:1±0.2) [rVWF:rFVIII], o 50 UI/kg de VWF:RCO rVWF administrados junto con solución salina (placebo) [rVWF] para los participantes en los grupos de PK50 (Grupo 1 y Grupo 2). El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría.

65 Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #29

PK50 - Área bajo la curva de concentración en plasma/Tiempo desde el momento 0 a infinito (AUC0-∞/Dosis) de VWF:CB [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante 28 ± 3 días

después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusions y el descanso].

5 Área bajo la curva (AUC) de concentración en plasma desde el momento 0 a infinito de la unión al colágeno del factor de von Willebrand (VWF:CB) después de la infusión de 50 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCO rVWF) administrados junto con 38.5 UI/kg del Factor VIII recombinante (rFVIII) (relación de 1.3:1±0.2) [rVWF:rFVIII], o 50 UI/kg de VWF:RCO rVWF administrados junto con solución salina (placebo) [rVWF] para los participantes en los grupos de PK50 (Grupo 1 y Grupo 2). El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría.

10 Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #30

15 PK50 - Área bajo la curva de concentración en plasma/Tiempo desde el momento 0 hasta las 96 horas (AUC0-96h/Dosis) de VWF:CB [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante 28 ± 3 días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusions y el descanso].

20 25 Área bajo la curva (AUC) de concentración en plasma desde el momento 0 hasta las 96 horas de la unión al colágeno del factor de von Willebrand (VWF:CB) después de la infusión de 50 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCO rVWF) administrados junto con 38.5 UI/kg del Factor VIII recombinante (rFVIII) (relación de 1.3:1±0.2) [rVWF:rFVIII], o 50 UI/kg de VWF:RCO rVWF administrados junto con solución salina (placebo) [rVWF] para los participantes en los grupos de PK50 (Grupo 1 y Grupo 2). El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría.

Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #31

30 PK50 - Tiempo de residencia promedio de VWF:CB [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante 28 ± 3 días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusions y el descanso].

35 40 Tiempo de residencia promedio (MRT) de la unión al colágeno del factor de von Willebrand (VWF:CB) después de la infusión de 50 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCO rVWF) administrados junto con 38.5 UI/kg del Factor VIII recombinante (rFVIII) (relación de 1.3:1±0.2) [rVWF:rFVIII], o 50 UI/kg de VWF:RCO rVWF administrados junto con solución salina (placebo) [rVWF] para los participantes en los grupos de PK50 (Grupo 1 y Grupo 2). El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría.

Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #32

45 PK50 - Eliminación de VWF:CB [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante 28 ± 3 días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusions y el descanso].

50 55 Eliminación (CL) de la unión al colágeno del factor de von Willebrand (VWF:CB) después de la infusión de 50 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCO rVWF) administrados junto con 38.5 UI/kg del Factor VIII recombinante (rFVIII) (relación de 1.3:1±0.2) [rVWF:rFVIII], o 50 UI/kg de VWF:RCO rVWF administrados junto con solución salina (placebo) [rVWF] para los participantes en los grupos de PK50 (Grupo 1 y Grupo 2). El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría.

Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #33

60 PK50 - Recuperación gradual de VWF:CB [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante 28 ± 3 días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusions y el descanso].

65 Recuperación gradual (IR) para la concentración máxima en plasma de la unión al colágeno del factor de von Willebrand (VWF:CB) después de la infusión de 50 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCO rVWF) administrados junto con 38.5 UI/kg del Factor VIII recombinante (rFVIII) (relación de 1.3:1±0.2) [rVWF:rFVIII], o 50 UI/kg de VWF:RCO rVWF administrados junto con

solución salina (placebo) [rVWF] para los participantes en los grupos de PK50 (Grupo 1 y Grupo 2). El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría.

Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #34

- 5 PK50 - Semivida de la fase de eliminación de VWF:CB [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante 28 ± 3 días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso].
- 10 Semivida de la fase de eliminación (T1/2) de la unión al colágeno del factor de von Willebrand (VWF:CB) después de la infusión de 50 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCO rVWF) administrados junto con 38.5 UI/kg del Factor VIII recombinante (rFVIII) (relación de 1.3:1±0.2) [rVWF:rFVIII], o 50 UI/kg de VWF:RCO rVWF administrados junto con solución salina (placebo) [rVWF] para los participantes en los grupos de PK50 (Grupo 1 y Grupo 2). El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría.

Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #35

- 20 PK50 - Volumen de distribución en estado estacionario de VWF:CB [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante 28 ± 3 días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso].
- 25 Volumen de distribución en estado estacionario (Vss) de la unión al colágeno del factor de von Willebrand (VWF:CB) después de la infusión de 50 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCO rVWF) administrados junto con 38.5 UI/kg del Factor VIII recombinante (rFVIII) (relación de 1.3:1±0.2) [rVWF:rFVIII], o 50 UI/kg de VWF:RCO rVWF administrados junto con solución salina (placebo) [rVWF] para los participantes en los grupos de PK50 (Grupo 1 y Grupo 2). El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría.
- 30

Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #36

- 35 PK50 - Área bajo la curva de concentración en plasma/Tiempo desde el momento 0 a infinito (AUC<sub>0-∞</sub>/Dosis) de FVIII:C [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante 28 ± 3 días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso].
- 40 Área bajo la curva (AUC) de concentración en plasma desde el momento 0 a infinito de la actividad del Factor VIII (FVIII:C) después de la infusión de 50 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCO rVWF) administrados junto con 38.5 UI/kg del Factor VIII recombinante (rFVIII) (relación de 1.3:1±0.2) [rVWF:rFVIII], o 50 UI/kg de VWF:RCO rVWF administrados junto con solución salina (placebo) [rVWF] para los participantes en los grupos de PK50 (Grupo 1 y Grupo 2). El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría.
- 45

Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #37

- 50 PK50 - Área bajo la curva de concentración en plasma/Tiempo desde el momento 0 hasta las 96 horas (AUC<sub>0-96h</sub>/Dosis) de FVIII:C [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante 28 ± 3 días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso].
- 55 Área bajo la curva (AUC) de concentración en plasma desde el momento 0 hasta las 96 horas de la actividad del Factor VIII (FVIII:C) después de la infusión de 50 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCO rVWF) administrados junto con 38.5 UI/kg del Factor VIII recombinante (rFVIII) (relación de 1.3:1±0.2) [rVWF:rFVIII], o 50 UI/kg de VWF:RCO rVWF administrados junto con solución salina (placebo) [rVWF] para los participantes en los grupos de PK50 (Grupo 1 y Grupo 2). El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría.
- 60

Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #38

- 65 PK50 - Tiempo de residencia promedio de FVIII:C [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de

evaluación de PK durante  $28 \pm 3$  días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusions y el descanso].

- 5 Tiempo de residencia promedio (MRT) de la actividad del Factor VIII (FVIII:C) después de la infusión de 50 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCO rVWF) administrados junto con 38.5 UI/kg del Factor VIII recombinante (rFVIII) (relación de  $1.3:1 \pm 0.2$ ) [rVWF:rFVIII] para los participantes en los grupos de PK50 (Grupo 1 y Grupo 2).

10 Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #39

- 10 PK50 - Eliminación de FVIII:C [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante  $28 \pm 3$  días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusions y el descanso].

- 15 15 Eliminación (CL) de la actividad del Factor VIII (FVIII:C) después de la infusión de 50 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCO rVWF) administrados junto con 38.5 UI/kg del Factor VIII recombinante (rFVIII) (relación de  $1.3:1 \pm 0.2$ ) [rVWF:rFVIII] para los participantes en los grupos de PK50 (Grupo 1 y Grupo 2).

20 Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #40

- 20 PK50 - Recuperación gradual de FVIII:C [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante  $28 \pm 3$  días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusions y el descanso].

- 25 30 Recuperación gradual (IR) para la concentración máxima en plasma de la actividad del Factor VIII (FVIII:C) después de la infusión de 50 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCO rVWF) administrados junto con 38.5 UI/kg del Factor VIII recombinante (rFVIII) (relación de  $1.3:1 \pm 0.2$ ) [rVWF:rFVIII] para los participantes en los grupos de PK50 (Grupo 1 y Grupo 2).

Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #41

- 35 35 PK50 - Semivida de la fase de eliminación de FVIII:C [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante  $28 \pm 3$  días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusions y el descanso].

- 40 40 Semivida de la fase de eliminación (T<sub>1/2</sub>) de la actividad del Factor VIII (FVIII:C) después de la infusión de 50 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCO rVWF) administrados junto con 38.5 UI/kg del Factor VIII recombinante (rFVIII) (relación de  $1.3:1 \pm 0.2$ ) [rVWF:rFVIII] para los participantes en los grupos de PK50 (Grupo 1 y Grupo 2).

45 45 Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #42

- 45 50 PK50 - Volumen de distribución en estado estacionario de FVIII:C [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante  $28 \pm 3$  días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusions y el descanso].

- 55 55 Volumen de distribución en estado estacionario (V<sub>ss</sub>) de la actividad del Factor VIII (FVIII:C) después de la infusión de 50 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCO rVWF) administrados junto con 38.5 UI/kg del Factor VIII recombinante (rFVIII) (relación de  $1.3:1 \pm 0.2$ ) [rVWF:rFVIII] para los participantes en los grupos de PK50 (Grupo 1 y Grupo 2).

Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #43

- 60 60 PK80 - Área bajo la curva de concentración en plasma/Tiempo desde el momento 0 a infinito (AUC<sub>0-∞</sub>/Dosis) de VWF:RCO [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante  $28 \pm 3$  días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusions y el descanso].

- 65 65 Área bajo la curva (AUC) de concentración en plasma desde el momento 0 a infinito del cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCO) después de la infusión de 80 UI/kg del factor de von Willebrand

recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCO rVWF) [rVWF] para los participantes en el grupo de PK80 (participantes del Grupo 3 solo con datos de PK80). Evaluación de PK realizada en la primera infusión de 80 UI/kg de rVWF [PK1] y la segunda infusión de 80 UI/kg de rVWF después de que los participantes se fueron tratados según demanda por episodios hemorrágicos durante al menos 6 meses desde su primera infusión del producto del estudio [PK2]. El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría.

5 Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #44

10 PK80 - Área bajo la curva de concentración en plasma/Tiempo desde el momento 0 hasta las 96 horas (AUC0-96h/Dosis) de VWF:RCO [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante  $28 \pm 3$  días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso].

15 15 Área bajo la curva (AUC) de concentración en plasma desde el momento 0 hasta las 96 horas del cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCO) después de la infusión de 80 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCO rVWF) [rVWF] para los participantes en el grupo de PK80 (participantes del Grupo 3 solo con datos de PK80). Evaluación de PK realizada en la primera infusión de 80 UI/kg de rVWF [PK1] y la segunda infusión de 80 UI/kg de rVWF después de que los participantes se fueron tratados según demanda por episodios hemorrágicos durante al menos 6 meses desde su primera infusión del producto del estudio [PK2]. El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría.

20 20 Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #45

25 PK80 - Tiempo de residencia promedio de VWF:RCO [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante  $28 \pm 3$  días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso].

30 30 Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #46

35 PK80 - Eliminación de VWF:RCO [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante  $28 \pm 3$  días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso].

40 40 Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #47

45 PK80 - Eliminación (CL) del cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCO) después de la infusión de 80 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCO rVWF) [rVWF] para los participantes en el grupo de PK80 (participantes del Grupo 3 solo con datos de PK80). Evaluación de PK realizada en la primera infusión de 80 UI/kg de rVWF [PK1] y la segunda infusión de 80 UI/kg de rVWF después de que los participantes se fueron tratados según demanda por episodios hemorrágicos durante al menos 6 meses desde su primera infusión del producto del estudio [PK2]. El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría.

50 50 Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #48

55 PK80 - Recuperación gradual de VWF:RCO [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante  $28 \pm 3$  días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso].

60 60 Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #49

65 PK80 - Recuperación gradual (IR) para la concentración máxima en plasma del área bajo la curva (AUC) de concentración en plasma desde el momento 0 a infinito del cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCO) después de la infusión de 80 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCO rVWF) [rVWF] para los participantes en el grupo de PK80 (participantes del Grupo 3 solo con datos de PK80). Evaluación de PK realizada en la primera infusión de 80 UI/kg de rVWF [PK1] y la segunda

infusión de 80 UI/kg de rVWF después de que los participantes se fueron tratados según demanda por episodios hemorrágicos durante al menos 6 meses desde su primera infusión del producto del estudio [PK2]. El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría.

5 Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #48

PK80 - Semivida de la fase de eliminación de VWF:Co [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante  $28 \pm 3$  días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso].

10 Semivida de la fase de eliminación (T1/2) del cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCo) después de la infusión de 80 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCo rVWF) [rVWF] para los participantes en el grupo de PK80 (participantes del Grupo 3 solo con datos de PK80). Evaluación de PK realizada en la primera infusión de 80 UI/kg de rVWF [PK1] y la segunda infusión de 80 UI/kg de rVWF después de que los participantes se fueron tratados según demanda por episodios hemorrágicos durante al menos 6 meses desde su primera infusión del producto del estudio [PK2]. El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría.

15 20 Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #49

25 PK80 - Volumen de distribución en estado estacionario de VWF:RCo [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante  $28 \pm 3$  días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso].

30 35 Volumen de distribución en estado estacionario (Vss) del cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCo) después de la infusión de 80 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCo rVWF) [rVWF] para los participantes en el grupo de PK80 (participantes del Grupo 3 solo con datos de PK80). Evaluación de PK realizada en la primera infusión de 80 UI/kg de rVWF [PK1] y la segunda infusión de 80 UI/kg de rVWF después de que los participantes se fueron tratados según demanda por episodios hemorrágicos durante al menos 6 meses desde su primera infusión del producto del estudio. Evaluación de PK realizada en la primera infusión de 80 UI/kg de rVWF [PK1] y la segunda infusión de 80 UI/kg de rVWF después de que los participantes se fueron tratados según demanda por episodios hemorrágicos durante al menos 6 meses desde su primera infusión del producto del estudio [PK2]. El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría.

Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #50

40 45 PK80 - Área bajo la curva de concentración en plasma/Tiempo desde el momento 0 a infinito (AUC $0-\infty$ /Dosis) de VWF:Ag [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante  $28 \pm 3$  días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso].

50 Área bajo la curva (AUC) de concentración en plasma desde el momento 0 a infinito del antígeno del factor de von Willebrand (VWF:Ag) después de la infusión de 80 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCo rVWF) [rVWF] para los participantes en el grupo de PK80 (participantes del Grupo 3 solo con datos de PK80). Evaluación de PK realizada en la primera infusión de 80 UI/kg de rVWF [PK1] y la segunda infusión de 80 UI/kg de rVWF después de que los participantes se fueron tratados según demanda por episodios hemorrágicos durante al menos 6 meses desde su primera infusión del producto del estudio [PK2]. El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría.

55 Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #51

60 PK80 - Área bajo la curva de concentración en plasma/Tiempo desde el momento 0 hasta las 96 horas (AUC $0-96h$ /Dosis) de VWF:Ag [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante  $28 \pm 3$  días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso].

65 Área bajo la curva (AUC) de concentración en plasma desde el momento 0 hasta las 96 horas del antígeno del factor de von Willebrand (VWF:Ag) después de la infusión de 80 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCo rVWF) [rVWF] para los participantes en el grupo de PK80 (participantes del Grupo 3 solo con datos de PK80). Evaluación de PK realizada en la primera

infusión de 80 UI/kg de rWVF [PK1] y la segunda infusión de 80 UI/kg de rWVF después de que los participantes se fueron tratados según demanda por episodios hemorrágicos durante al menos 6 meses desde su primera infusión del producto del estudio [PK2]. El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría.

5 Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #52

10 PK80 - Tiempo de residencia promedio de VWF:Ag [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante  $28 \pm 3$  días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso].

15 Tiempo de residencia promedio (MRT) del antígeno del factor de von Willebrand (VWF:Ag) después de la infusión de 80 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCO rWVF) [rWVF] para los participantes en el grupo de PK80 (participantes del Grupo 3 solo con datos de PK80). Evaluación de PK realizada en la primera infusión de 80 UI/kg de rWVF [PK1] y la segunda infusión de 80 UI/kg de rWVF después de que los participantes se fueron tratados según demanda por episodios hemorrágicos durante al menos 6 meses desde su primera infusión del producto del estudio [PK2]. El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría.

20 Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #53

25 PK80 - Eliminación de VWF:Ag [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante  $28 \pm 3$  días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso].

30 Eliminación (CL) del antígeno del factor de von Willebrand (VWF:Ag) después de la infusión de 80 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCO rWVF) [rWVF] para los participantes en el grupo de PK80 (participantes del Grupo 3 solo con datos de PK80). Evaluación de PK realizada en la primera infusión de 80 UI/kg de rWVF [PK1] y la segunda infusión de 80 UI/kg de rWVF después de que los participantes se fueron tratados según demanda por episodios hemorrágicos durante al menos 6 meses desde su primera infusión del producto del estudio [PK2]. El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría.

35 Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #54

40 PK80 - Recuperación gradual de VWF:Ag [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante  $28 \pm 3$  días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso].

45 Recuperación gradual (IR) para la concentración máxima en plasma del área bajo la curva (AUC) de concentración en plasma desde el momento 0 a infinito del antígeno del factor de von Willebrand (VWF:Ag) después de la infusión de 80 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCO rWVF) [rWVF] para los participantes en el grupo de PK80 (participantes del Grupo 3 solo con datos de PK80). Evaluación de PK realizada en la primera infusión de 80 UI/kg de rWVF [PK1] y la segunda infusión de 80 UI/kg de rWVF después de que los participantes se fueron tratados según demanda por episodios hemorrágicos durante al menos 6 meses desde su primera infusión del producto del estudio [PK2]. El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría.

50 Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #55

55 PK80 - Semivida de la fase de eliminación de VWF:Ag [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante  $28 \pm 3$  días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso].

60 Semivida de la fase de eliminación (T1/2) del antígeno del factor de von Willebrand (VWF:Ag) después de la infusión de 80 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCO rWVF) [rWVF] para los participantes en el grupo de PK80 (participantes del Grupo 3 solo con datos de PK80). Evaluación de PK realizada en la primera infusión de 80 UI/kg de rWVF [PK1] y la segunda infusión de 80 UI/kg de rWVF después de que los participantes se fueron tratados según demanda por episodios hemorrágicos durante al menos 6 meses desde su primera infusión del producto del estudio [PK2]. El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría.

## Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #56

PK80 - Volumen de distribución en estado estacionario de VWF:Ag [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante 28 ± 3 días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso].

Volumen de distribución en estado estacionario (Vss) del antígeno del factor de von Willebrand (VWF:Ag) después de la infusión de 80 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCO rVWF) [rVWF] para los participantes en el grupo de PK80 (participantes del Grupo 3 solo con datos de PK80). Evaluación de PK realizada en la primera infusión de 80 UI/kg de rVWF [PK1] y la segunda infusión de 80 UI/kg de rVWF después de que los participantes se fueron tratados según demanda por episodios hemorrágicos durante al menos 6 meses desde su primera infusión del producto del estudio [PK2]. El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría.

## Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #57

PK80 - Área bajo la curva de concentración en plasma/Tiempo desde el momento 0 a infinito (AUC<sub>0-∞</sub>/Dosis) de VWF:CB [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante 28 ± 3 días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso].

Área bajo la curva (AUC) de concentración en plasma desde el momento 0 a infinito de la unión al colágeno del factor de von Willebrand (VWF:CB) después de la infusión de 80 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCO rVWF) [rVWF] para los participantes en el grupo de PK80 (participantes del Grupo 3 solo con datos de PK80). Evaluación de PK realizada en la primera infusión de 80 UI/kg de rVWF [PK1] y la segunda infusión de 80 UI/kg de rVWF después de que los participantes se fueron tratados según demanda por episodios hemorrágicos durante al menos 6 meses desde su primera infusión del producto del estudio [PK2]. El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría.

## Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #58

PK80 - Área bajo la curva de concentración en plasma/Tiempo desde el momento 0 hasta las 96 horas (AUC<sub>0-96h</sub>/Dosis) de VWF:CB [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante 28 ± 3 días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso].

Área bajo la curva (AUC) de concentración en plasma desde el momento 0 hasta las 96 horas de la unión al colágeno del factor de von Willebrand (VWF:CB) después de la infusión de 80 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCO rVWF) [rVWF] para los participantes en el grupo de PK80 (participantes del Grupo 3 solo con datos de PK80). Evaluación de PK realizada en la primera infusión de 80 UI/kg de rVWF [PK1] y la segunda infusión de 80 UI/kg de rVWF después de que los participantes se fueron tratados según demanda por episodios hemorrágicos durante al menos 6 meses desde su primera infusión del producto del estudio [PK2]. El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría.

## Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #59

PK80 - Tiempo de residencia promedio de VWF:CB [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante 28 ± 3 días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso].

Tiempo de residencia promedio (MRT) de la unión al colágeno del factor de von Willebrand (VWF:CB) después de la infusión de 80 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCO rVWF) [rVWF] para los participantes en el grupo de PK80 (participantes del Grupo 3 solo con datos de PK80). Evaluación de PK realizada en la primera infusión de 80 UI/kg de rVWF [PK1] y la segunda infusión de 80 UI/kg de rVWF después de que los participantes se fueron tratados según demanda por episodios hemorrágicos durante al menos 6 meses desde su primera infusión del producto del estudio [PK2]. El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría.

## Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #60

PK80 - Eliminación de VWF:CB [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante  $28 \pm 3$  días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso].

- 5 Eliminación (CL) de la unión al colágeno del factor de von Willebrand (VWF:CB) después de la infusión de 80 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCO rVWF) [rVWF] para los participantes en el grupo de PK80 (participantes del Grupo 3 solo con datos de PK80). Evaluación de PK realizada en la primera infusión de 80 UI/kg de rVWF [PK1] y la segunda infusión de 80 UI/kg de rVWF 10 después de que los participantes se fueron tratados según demanda por episodios hemorrágicos durante al menos 6 meses desde su primera infusión del producto del estudio [PK2]. El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría.

Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #61

- 15 PK80 - Recuperación gradual de VWF:CB [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante  $28 \pm 3$  días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso].

- 20 Recuperación gradual (IR) para la concentración máxima en plasma del área bajo la curva (AUC) de concentración en plasma desde el momento 0 a infinito de la unión al colágeno del factor de von Willebrand (VWF:CB) después de la infusión de 80 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCO rVWF) [rVWF] para los participantes en el grupo de PK80 (participantes del Grupo 3 solo con datos de PK80). Evaluación de PK realizada en la primera infusión de 80 UI/kg de rVWF [PK1] y la segunda infusión de 80 UI/kg de rVWF después de que los participantes se fueron tratados según demanda por episodios hemorrágicos durante al menos 6 meses desde su primera infusión del producto del estudio [PK2]. El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría.

- 30 Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #62

- PK80 - Semivida de la fase de eliminación de VWF:CB [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante  $28 \pm 3$  días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso].

- 35 Semivida de la fase de eliminación (T1/2) de la unión al colágeno del factor de von Willebrand (VWF:CB) después de la infusión de 80 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCO rVWF) [rVWF] para los participantes en el grupo de PK80 (participantes del Grupo 3 solo con datos de PK80). Evaluación de PK realizada en la primera infusión de 80 UI/kg de rVWF [PK1] y la segunda infusión de 80 UI/kg de rVWF después de que los participantes se fueron tratados según demanda por episodios hemorrágicos durante al menos 6 meses desde su primera infusión del producto del estudio [PK2]. El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría.

- 45 Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #63

- PK80 - Volumen de distribución en estado estacionario de VWF:CB [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante  $28 \pm 3$  días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso].

- 50 Volumen de distribución en estado estacionario (Vss) de la unión al colágeno del factor de von Willebrand (VWF:CB) después de la infusión de 80 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCO rVWF) [rVWF] para los participantes en el grupo de PK80 (participantes del Grupo 3 solo con datos de PK80). Evaluación de PK realizada en la primera infusión de 80 UI/kg de rVWF [PK1] y la segunda infusión de 80 UI/kg de rVWF después de que los participantes se fueron tratados según demanda por episodios hemorrágicos durante al menos 6 meses desde su primera infusión del producto del estudio [PK2]. El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría.

- 60 Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #64

- PK80 - Área bajo la curva de concentración en plasma/Tiempo desde el momento 0 a infinito ( $AUC_{0-\infty}/Dosis$ ) de FVIII:C [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante  $28 \pm 3$  días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso].

- Área bajo la curva (AUC) de concentración en plasma desde el momento 0 a infinito de la actividad del Factor VIII (FVIII:C) después de la infusión de 80 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCO rVWF) [rVWF] para los participantes en el grupo de PK80 (participantes del Grupo 3 solo con datos de PK80). Evaluación de PK realizada en la primera infusión de 80 UI/kg de rVWF [PK1] y la segunda infusión de 80 UI/kg de rVWF después de que los participantes se fueron tratados según demanda por episodios hemorrágicos durante al menos 6 meses desde su primera infusión del producto del estudio [PK2]. El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría.
- 5 10 Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #65
- PK80 - Área bajo la curva de concentración en plasma/Tiempo desde el momento 0 hasta las 96 horas (AUC0-96h/Dosis) de FVIII:C [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de evaluación de PK durante  $28 \pm 3$  días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusions y el descanso].
- 15 20 25 Área bajo la curva (AUC) de concentración en plasma desde el momento 0 hasta las 96 horas de la actividad del Factor VIII (FVIII:C) después de la infusión de 80 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCO rVWF) [rVWF] para los participantes en el grupo de PK80 (participantes del Grupo 3 solo con datos de PK80). Evaluación de PK realizada en la primera infusión de 80 UI/kg de rVWF [PK1] y la segunda infusión de 80 UI/kg de rVWF después de que los participantes se fueron tratados según demanda por episodios hemorrágicos durante al menos 6 meses desde su primera infusión del producto del estudio [PK2]. El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría.
- 30 35 Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #66
- PK80- Relación de PK intra-participante de VWF:RCO, VWF:Ag y VWF:CB al inicio y después de 6 meses [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de evaluación de PK durante  $28 \pm 3$  días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusions y el descanso].
- 40 45 Área bajo la curva (AUC) de concentración en plasma desde el momento 0 a infinito por dosis (AUC0- $\infty$ /dosis) para el cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCO), el antígeno del factor de von Willebrand (VWF:Ag) y la unión al colágeno del factor de von Willebrand (VWF:CB). Se comparó cada parámetro entre las dos evaluaciones de PK después de la infusión de 80 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCO rVWF) [rVWF] para los participantes en el grupo de PK80 (participantes del Grupo 3 solo con datos de PK80). Evaluación de PK realizada en la primera infusión de 80 UI/kg de rVWF [PK1] y la segunda infusión de 80 UI/kg de rVWF después de que los participantes se fueron tratados según demanda por episodios hemorrágicos durante al menos 6 meses desde su primera infusión del producto del estudio [PK2]. 13 participantes tenían datos disponibles para este criterio de valoración, es decir, datos para PK1 y PK2.
- 45 Criterios de elegibilidad
- 18 años a 65 años (adulto, adulto mayor); Todos los sexos.
- 50 55 Criterios de inclusión:
- El participante ha sido diagnosticado con:
- Tipo 1 (actividad cofactor del factor de von Willebrand:ristocetina (VWF: RCo)  $< 20$  UI/dL) o,
  - Tipo 2A (VWF:RCO  $< 20$  UI/dL), Tipo 2B (según lo diagnosticado mediante genotipo), Tipo 2N (actividad del Factor VIII (FVIII:C)  $< 10\%$  y antecedentes genéticos documentados), Tipo 2M o,
  - Tipo 3 (antígeno del factor von Willebrand (VWF:Ag)  $\leq 3$  UI/dL) o,
- 60 • Enfermedad de von Willebrand (VWD) grave con antecedentes de necesitar terapia de sustitución con concentrado del factor de von Willebrand para controlar el sangrado.
- 65 El participante, que participa en el tratamiento de episodios hemorrágicos, ha tenido un mínimo de 1 hemorragia documentada (antecedentes médicos) que requirió terapia de reemplazo del factor de coagulación VWF durante los 12 meses previos a la inscripción.

- El participante tiene una puntuación de Karnofsky  $\geq 60\%$
- El participante tiene al menos 18 años y no es mayor de 65 años de edad al momento de la inscripción
- 5 Si es una mujer es en edad fértil, la participante presenta una prueba de embarazo negativa
- El participante acepta emplear medidas anticonceptivas adecuadas durante el período del estudio
- 10 El participante tiene voluntad y es capaz de cumplir con los requisitos del protocolo Criterios de exclusión:
- El participante ha sido diagnosticado con pseudo-VWD u otro trastorno de coagulación hereditario o adquirido distinto a VWD (por ejemplo, trastornos plaquetarios cualitativos y cuantitativos o PT elevado/relación internacional normalizada [INR]  $>1.4$ ).
- 15 El participante tiene antecedentes documentados de una semivida de VWF:RCo  $< 6$  horas.
- El participante tiene antecedentes o presencia de un inhibidor de VWF durante la detección.
- 20 El participante tiene antecedentes o presencia de un inhibidor del factor VIII (FVIII) con una titulación  $\geq 0.4$  BU (mediante ensayo de Nijmegen) o  $\geq 0.6$  BU (mediante ensayo de Bethesda).
- El participante tiene hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de los fármacos del estudio, tales como proteínas de ratón o hámster.
- 25 El participante tiene antecedentes médicos de trastornos inmunológicos, excluida la rinitis alérgica estacional/conjuntivitis; asma leve; alergias alimentarias o alergias a los animales.
- El participante tiene antecedentes médicos de un evento tromboembólico.
- 30 El participante es VIH positivo con un recuento absoluto de CD4  $< 200/\text{mm}^3$ .
- El participante ha sido diagnosticado con una enfermedad cardiovascular (clases 1-4 de la Asociación Cardíaca de Nueva York [NYHA]).
- 35 El participante tiene una enfermedad aguda (por ejemplo, síndrome seudogripal, rinitis alérgica/conjuntivitis, asma no estacional) al momento de la detección.
- El participante ha sido diagnosticado con una enfermedad hepática significativa como lo demuestra cualquiera de los siguientes: alanina aminotransferasa (ALT) en suero 5 veces mayor al límite superior de la normalidad; hipoalbuminemia; hipertensión de la vena porta (por ejemplo, presencia de esplenomegalia inexplicable por otra causa, antecedentes de varices esofágicas).
- 40 El participante ha sido diagnosticado con una enfermedad renal, con un nivel de creatinina en suero  $\geq 2 \text{ mg/dL}$ .
- 45 A criterio del investigador, el participante tiene otra enfermedad concomitante clínicamente significativa (por ejemplo, hipertensión no controlada) que puede presentar riesgos adicionales para el participante.
- El participante ha sido tratado con un fármaco inmunomodulador, excluido el tratamiento tópico (por ejemplo, ungüentos, aerosoles nasales), dentro de los 30 días previos a la inscripción.
- 50 La participante está embarazada o lactando al momento de la inscripción.
- El participante ha participado en otro estudio clínico que implica un IP o dispositivo en investigación dentro de los 30 días previos a la inscripción o va a participar en otro estudio clínico que implica un producto en investigación o dispositivo en investigación durante el transcurso de este estudio.
- 55 El participante tiene antecedentes de abuso de drogas o alcohol dentro de los 2 años previos a la inscripción.
- El participante tiene una enfermedad progresiva mortal y/o expectativa de vida inferior a 3 meses.
- 60 El investigador identifica al participante como incapaz o no dispuesto a cooperar con los procedimientos del estudio.
- 65 El participante padece una afección mental que le impide comprender la naturaleza, el alcance y las posibles consecuencias del estudio y/o evidencia de una actitud poco cooperativa.

El participante está en prisión o en detención obligatoria por orden reglamentaria y/o jurídica.

Detalles previos a la evaluación

5

49 participantes proporcionaron consentimiento informado y se sometieron a la detección para el estudio, de los cuales 37 fueron expuestos al producto del estudio. Los motivos de interrupción fueron 6 fallas durante la detección, retiro del consentimiento de 3 participantes, 1 por decisión del médico, 1 participante recibió altas dosis de rFVIII para el procedimiento oral y se cerró el grupo para el cual se había elegido a 1 participante.

10

Grupos de información

|                                            | Descripción                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Grupo 1:<br/>PK50 +<br/>Tratamiento</b> | En la Parte A (evaluación farmacocinética [PK] seguida por tratamiento según demanda por episodios hemorrágicos [BE] durante 6 meses), inicialmente se proporcionó a los participantes una infusión con 50 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCO rVWF) [rVWF] administrado junto con 38.5 UI/kg del Factor VIII recombinante (rFVIII) [rVWF:rFVIII] o 50 UI/kg de rVWF administrado junto con solución salina. Luego, los participantes se pasaron a la infusión alternativa después del descanso (PK). Para el tratamiento según demanda, los participantes recibieron el producto del estudio [VWF:rFVIII o rVWF], donde los BE se trataron inicialmente con rVWF:rFVIII, y posteriormente con rVWF con o sin rFVIII, en función de los niveles de FVIII (dosis en función de los niveles previos de FVIII o, si no estaba disponible a partir de los datos de PK del participante individual, según el criterio del investigador). En la parte B, los participantes continuaron recibiendo el tratamiento según demanda para los BE con el producto del estudio [VWF:rFVIII o rVWF] durante otros 6 meses.                                      |
| <b>Grupo 2:<br/>PK50 solo</b>              | En la Parte A (evaluación farmacocinética [PK] seguida por tratamiento según demanda por episodios hemorrágicos [BE] durante 6 meses), inicialmente se proporcionó a los participantes una infusión con 50 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCO rVWF) [rVWF] administrado junto con 38.5 UI/kg del Factor VIII recombinante (rFVIII) [rVWF:rFVIII] o 50 UI/kg de rVWF administrado junto con solución salina. Luego, los participantes se pasaron a la infusión alternativa después del descanso (PK). Para el tratamiento según demanda, los participantes recibieron el producto del estudio [VWF:rFVIII o rVWF], donde los BE se trataron inicialmente con rVWF:rFVIII, y posteriormente con rVWF con o sin rFVIII, en función de los niveles de FVIII (dosis en función de los niveles previos de FVIII o, si no estaba disponible a partir de los datos de PK del participante individual, según el criterio del investigador). Luego, los participantes salieron del estudio o podían optar por firmar el consentimiento informado para pasar al Grupo 1 y recibir tratamiento para los episodios hemorrágicos con el producto del estudio. |
| <b>Grupo 3:<br/>PK80 +<br/>Tratamiento</b> | En la Parte A, los participantes inicialmente se sometieron a una primera evaluación de PK de una infusión de 80 UI/kg de cofactor del factor de von Willebrand recombinante y ristocetina (VWF:RCO rVWF) [rVWF]. Después de la primera evaluación de PK, los participantes recibieron tratamiento según demanda para los episodios hemorrágicos (BE) con el producto del estudio [VWF:rFVIII o rVWF], donde los BE se trataron inicialmente con rVWF:rFVIII, y posteriormente con rVWF con o sin rFVIII, en función de los niveles de FVIII. Si los niveles de FVIII no estaban disponibles, se utilizaron los datos de PK de cada participante para determinar la dosis de rFVIII a criterio del investigador. Los participantes recibieron tratamiento según demanda durante 6 meses después de la primera infusión del producto del estudio. Después de 6 meses, los participantes se sometieron a una segunda evaluación de PK de una infusión de 80 UI/kg de rVWF. En la parte B, los participantes continuaron recibiendo el tratamiento según demanda para los BE con el producto del estudio [VWF:rFVIII o rVWF] durante otros 6 meses.                                                                          |
| <b>Grupo 4:<br/>Tratamiento<br/>solo</b>   | En la Parte A, los participantes recibieron tratamiento según demanda para los episodios hemorrágicos (BE) con el producto del estudio (factor de von Willebrand recombinante [rVWF] administrado junto con el Factor VIII recombinante [rFVIII] (rVWF:rFVIII) o rVWF solo), donde los BE se trataron inicialmente con rVWF:rFVIII, y posteriormente con rVWF con o sin rFVIII, en función de los niveles de FVIII. Si estos no estaban disponibles, se utilizaron los datos de PK de cada participante para determinar la dosis de rFVIII a criterio del investigador. Los participantes recibieron tratamiento según demanda durante 6 meses después de la primera infusión del producto del estudio. En la parte B, los participantes continuaron recibiendo el tratamiento según demanda para los BE con el producto del estudio [VWF:rFVIII o rVWF] durante otros 6 meses. No se realizaron evaluaciones de farmacocinética (PK) en este grupo.                                                                                                                                                                                                                                                                      |

Flujo de participantes: Estudio general

|                                           | Grupo 1:<br>PK50 +<br>Tratamiento | Grupo 2:<br>PK50 solo | Grupo 3: PK80<br>+ Tratamiento | Grupo 4:<br>Tratamiento<br>solo |  |
|-------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------|--------------------------------|---------------------------------|--|
| <b>INICIADO</b>                           | 8                                 | 8                     | 15                             | 6                               |  |
| <b>COMPLETADO</b>                         | 4                                 | 8                     | 13                             | 5                               |  |
| <b>NO COMPLETADO</b>                      | 4                                 | 0                     | 2                              | 1                               |  |
| <b>Evento adverso</b>                     | 1                                 | 0                     | 0                              | 0                               |  |
| <b>Retiro por parte del sujeto</b>        | 3                                 | 0                     | 1                              | 0                               |  |
| <b>Embarazo</b>                           | 0                                 | 0                     | 0                              | 1                               |  |
| <b>Cumplió los criterios de exclusión</b> | 0                                 | 0                     | 1                              | 0                               |  |
| <b>después de comenzar el estudio</b>     |                                   |                       |                                |                                 |  |

Características iniciales

5

El grupo inicial consiste en todos los participantes del estudio [N=37], por lo tanto, es el total de los cuatro grupos descritos en el Flujo de participantes (Grupo 1: PK50 + Tratamiento [N=8]; Grupo 2: PK50 solo [N=8]; Grupo 3: PK80 + Tratamiento [N=15]; Grupo 4: Tratamiento solo (N=6).

10 Resultados:

Mediciones de resultados

Mediciones de resultados primarios: Resultado primario #1

15

1. Primario: Porcentaje de participantes con éxito de tratamiento para los episodios hemorrágicos tratados [Período de tiempo: Durante 12 meses después de la primera infusión de rVWF:rFVIII o rVWF].

|                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tipo de medición</b>           | Primaria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Título de la medición</b>      | Porcentaje de participantes con éxito de tratamiento para los episodios hemorrágicos tratados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Descripción de la medición</b> | El éxito del tratamiento se definió como el grado de control de los episodios hemorrágicos (BE) mediante el uso de una puntuación de calificación de la eficacia promedio < 2.5 para los BE de un participante tratado con el producto del estudio (factor de von Willebrand recombinante [rVWF] con o sin el factor VIII recombinante [rFVIII]) durante el período de estudio. Puntuaciones utilizadas: Excelente = 1 - infusiones reales ≤ cantidad estimada de infusiones necesarias para tratar el BE; sin necesidad de VWF adicional (todos los BE); Buena = 2 - > 1-2 infusiones (BE menores/moderados) o < 1.5 infusiones (BE mayores) más que las estimadas necesarias para controlar el BE; sin necesidad de VWF adicional (todos los BE); Moderada = 3 ≥ 3 infusiones (BE menores/moderados) o ≥ 1.5 infusiones (BE mayores) más que las estimadas necesarias para controlar el BE; sin necesidad de VWF adicional (todos los BE); Ninguna = 4 - hemorragia grave no controlada o intensidad de la hemorragia sin cambios; se necesita VWF adicional. Se incluyeron participantes con calificación de eficacia primaria disponible (posibles hemorragias gastrointestinales excluyentes) en el conjunto de análisis completo. |
| <b>Período de tiempo</b>          | Durante 12 meses después de la primera infusión de rVWF:rFVIII o rVWF!                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

20 Grupos de información

|                                      | <b>Descripción</b>                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Conjunto de análisis completo</b> | Comprende a los participantes tratados con el producto del estudio (factor de von Willebrand recombinante [rVWF] con o sin el factor VIII recombinante [rFVIII]) para los cuales estaba disponible al menos una escala de calificación de eficacia.; |

Valores medidos

**Conjunto de análisis completo**

**Participantes analizados**

**Porcentaje de participantes con éxito de tratamiento para los episodios hemorrágicos tratados**

[Unidades: Porcentaje de participantes]

**100.0 (84.7 a 100.0)**

Cantidad (Intervalo de confianza al 90 %)

Análisis estadístico 1 para el porcentaje de participantes con éxito de tratamiento para los episodios hemorrágicos tratados

|                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Grupos [1]</b>                     | Conjunto de análisis completo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Tipo de prueba estadística [2]</b> | No inferioridad o equivalencia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Método estadístico [3]</b>         | Clopper-Pearson                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Clopper-Pearson [4]</b>            | 100                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Intervalo de confianza al 90 %</b> | 84.7 a 100                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>[1]</b>                            | Detalles adicionales sobre el análisis, tal como hipótesis nula y cálculo de potencia:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                       | No se ingresó ningún texto.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>[2]</b>                            | Detalles del cálculo de potencia, definición del margen de no inferioridad, y otros parámetros clave:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                       | Se evaluó la hipótesis nula de la tasa de sujetos con un éxito de tratamiento $\leq 0.65$ ( $H_0: p \leq 0.65$ ) con respecto a una hipótesis alternativa $> 0.65$ ( $H_A: p > 0.65$ ) con un nivel de significación unilateral del 5 %. Se esperaba que la proporción de sujetos con éxito del tratamiento en la hipótesis alternativa fuera de aproximadamente 0.90. Si se trataron 20 sujetos, el estudio proporcionó un poder de 86 % para rechazar la hipótesis nula. |
| <b>[3]</b>                            | Otra información relevante del método, tal como ajustes o grados de libertad:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                       | No se ingresó ningún texto.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>[4]</b>                            | Otra información de estimación relevante:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                                       | No se ingresó ningún texto.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

5

Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #1

2. Secundario: Porcentaje de episodios hemorrágicos tratados con calificación de eficacia "excelente" o "buena" [Período de tiempo: Durante 12 meses después de la primera infusión de rVWF:rFVIII o rVWF].

10

Tabla 10: Resultado secundario #1

|                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tipo de medición</b>           | Secundaria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Título de la medición</b>      | Porcentaje de episodios hemorrágicos tratados con calificación de eficacia "excelente" o "buena"                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Descripción de la medición</b> | Las calificaciones de la eficacia como "excelente" o "buena" para el control de episodios hemorrágicos (BE) con el producto del estudio (factor de von Willebrand recombinante [rVWF] con o sin el factor VIII recombinante [rFVIII]) se definen de la siguiente manera: Excelente - infusiones reales $\leq$ cantidad estimada de infusiones necesarias para tratar el BE; sin necesidad de VWF adicional (todos los BE); Buena - $> 1-2$ infusiones (BE menores/moderados) o $< 1.5$ infusiones (BE mayores) más que las estimadas necesarias para controlar el BE; sin necesidad de VWF adicional (todos los BE). El conjunto de datos incluyó los posibles BE estimados tratados con el producto del estudio con una calificación de eficacia disponible de los participantes en el conjunto de análisis completo. |
| <b>Período de tiempo</b>          | Durante 12 meses después de la primera infusión de rVWF:rFVIII o rVWF                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

Tabla 11: Grupos de información

15

|                                      |                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Conjunto de análisis completo</b> | <b>Descripción</b>                                                                                                                                                                                                                                  |
|                                      | Comprende a los participantes tratados con el producto del estudio (factor de von Willebrand recombinante [rVWF] con o sin el factor VIII recombinante [rFVIII]) para los cuales estaba disponible al menos una escala de calificación de eficacia. |

Tabla 12: Valores medidos

| Conjunto de análisis completo                                                                           |                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| <b>Participantes analizados</b>                                                                         | 22                   |
| <b>Unidades analizadas (episodios hemorrágicos)</b>                                                     | 130                  |
| <b>Porcentaje de episodios hemorrágicos tratados con calificación de eficacia "excelente" o "buena"</b> | 100.0 (97.7 a 100.0) |
| [Unidades: Porcentaje de episodios hemorrágicos]<br>Cantidad (Intervalo de confianza al 90 %)           |                      |

5 No se proporcionan análisis estadísticos para el porcentaje de episodios hemorrágicos tratados con calificación de eficacia "excelente" o "buena"

Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #2

10 3. Secundario: Porcentaje de episodios hemorrágicos tratados con calificación de eficacia "excelente" o "buena", con exclusión de hemorragias gastrointestinales [Período de tiempo: Durante 12 meses después de la primera infusión de rVWF:rFVIII o rVWF]

Tabla 13: Resultado secundario #2

|                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tipo de medición</b>           | Secundaria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Título de la medición</b>      | Porcentaje de episodios hemorrágicos tratados con calificación de eficacia "excelente" o "buena", con exclusión de hemorragias gastrointestinales                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Descripción de la medición</b> | Las calificaciones de la eficacia como "excelente" o "buena" para el control de episodios hemorrágicos (BE) con el producto del estudio (factor de von Willebrand recombinante [rVWF] con o sin el factor VIII recombinante [rFVIII]) se definen de la siguiente manera: Excelente - infusiones reales $\leq$ cantidad estimada de infusiones necesarias para tratar el BE; sin necesidad de VWF adicional (todos los BE); Buena - $>$ 1-2 infusiones (BE menores/moderados) o $<$ 1.5 infusiones (BE mayores) más que las estimadas necesarias para controlar el BE; sin necesidad de VWF adicional (todos los BE). El conjunto de datos incluyó los posibles BE estimados, con exclusión de las hemorragias gastrointestinales (GI), tratados con el producto del estudio con una calificación de eficacia disponible de los participantes en el conjunto de análisis completo. |
| <b>Período de tiempo</b>          | Durante 12 meses después de la primera infusión de rVWF:rFVIII o rVWF                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

15

Tabla 14: Grupos de información

|                                      | Descripción                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Conjunto de análisis completo</b> | Comprende a los participantes tratados con el producto del estudio (factor de von Willebrand recombinante [rVWF] con o sin el factor VIII recombinante [rFVIII]) para los cuales estaba disponible al menos una escala de calificación de eficacia. |

Tabla 15: Valores medidos

20

| Conjunto de análisis completo                                                                                                                            |                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| <b>Participantes analizados</b>                                                                                                                          | 22                   |
| <b>Unidades analizadas (episodios hemorrágicos)</b>                                                                                                      | 126                  |
| <b>Porcentaje de episodios hemorrágicos tratados con calificación de eficacia "excelente" o "buena", con exclusión de hemorragias gastrointestinales</b> | 100.0 (97.7 a 100.0) |
| [Unidades: Porcentaje de episodios hemorrágicos]<br>Promedio geométrico (Intervalo de confianza al 90 %)                                                 |                      |

No se proporcionan análisis estadísticos para el porcentaje de episodios hemorrágicos tratados con calificación de eficacia "excelente" o "buena", con exclusión de hemorragias gastrointestinales

25 Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #3

4. Secundario: Cantidad de infusions de rVWF:rFVIII y/o rVWF por episodio hemorrágico [Período de tiempo: Durante 12 meses después de la primera infusión de rVWF:rFVIII o rVWF]

5 Tabla 16: Resultado secundario #3

|                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tipo de medición</b>           | Secundaria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Título de la medición</b>      | Cantidad de infusions de rVWF:rFVIII y/o rVWF por episodio hemorrágico                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Descripción de la medición</b> | La cantidad real de infusions del factor de von Willebrand recombinante: factor VIII recombinante (rVWF:rFVIII) y/o rVWF necesaria para tratar un episodio hemorrágico (BE). Los BE debían ser tratados inicialmente con una infusión de rVWF:rFVIII y posteriormente con rVWF con o sin rFVIII, en función de los niveles de FVIII, si estaban disponibles. En los casos en que los niveles de FVIII no estaban disponibles, se utilizaron los datos de PK de cada participante para determinar la dosis de rFVIII. El conjunto de datos incluyó los posibles BE estimados tratados con el producto del estudio con una calificación de eficacia disponible de los participantes en el conjunto de análisis completo. |
| <b>Período de tiempo</b>          | Durante 12 meses después de la primera infusión de rVWF:rFVIII o rVWF                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

Tabla 17: Grupos de información

|                                      | <b>Descripción</b>                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Conjunto de análisis completo</b> | Comprende a los participantes tratados con el producto del estudio (factor de von Willebrand recombinante [rVWF] con o sin el factor VIII recombinante [rFVIII]) para los cuales estaba disponible al menos una escala de calificación de eficacia. |

10

Tabla 18: Valores medidos

|                                                                                                                                                                | <b>Conjunto de análisis completo</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| <b>Participantes analizados</b>                                                                                                                                | 22                                   |
| <b>Unidades analizadas (episodios hemorrágicos)</b>                                                                                                            | 192                                  |
| <b>Cantidad de infusions de rVWF:rFVIII y/o rVWF por episodio hemorrágico</b><br>[Unidades: Cantidad de infusions]<br>Mediana (Intervalo de confianza al 90 %) | 1.0 (1.0 a 1.0)                      |

15

No se proporcionan análisis estadísticos para la cantidad de infusions de rVWF:rFVIII y/o rVWF por episodio hemorrágico

Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #4

20

5. Secundario: Cantidad de unidades de rVWF:rFVIII y/o rVWF por episodio hemorrágico [Período de tiempo: Durante 12 meses después de la primera infusión de rVWF:rFVIII o rVWF]

Tabla 19: Resultado secundario #4

|                              |                                                                       |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>Tipo de medición</b>      | Secundaria                                                            |
| <b>Título de la medición</b> | Cantidad de unidades de rVWF:rFVIII y/o rVWF por episodio hemorrágico |

|                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Descripción de la medición</b> | La cantidad de unidades se proporciona como la dosis real [UI/kg] del factor de von Willebrand recombinante: factor VIII recombinante (rVWF:rFVIII) y/o rVWF necesaria para tratar un episodio hemorrágico (BE). Los BE debían ser tratados inicialmente con una infusión de rVWF:rFVIII y posteriormente con rVWF con o sin rFVIII, en función de los niveles de FVIII, si estaban disponibles. En los casos en que los niveles de FVIII no estaban disponibles, se utilizaron los datos de PK de cada participante para determinar la dosis de rFVIII. El conjunto de datos incluyó los posibles BE estimados tratados con el producto del estudio, con número de lote conocido, con una calificación de eficacia disponible de los participantes en el conjunto de análisis completo. |
| <b>Período de tiempo</b>          | Durante 12 meses después de la primera infusión de rVWF:rFVIII o rVWF                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

Tabla 20: Grupos de información

|                                      | <b>Descripción</b>                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Conjunto de análisis completo</b> | Comprende a los participantes tratados con el producto del estudio (factor de von Willebrand recombinante [rVWF] con o sin el factor VIII recombinante [rFVIII]) para los cuales estaba disponible al menos una escala de calificación de eficacia. |

5 Tabla 21: Valores medidos

|                                                                                                   | <b>Conjunto de análisis completo</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| <b>Participantes analizados</b>                                                                   | 22                                   |
| <b>Unidades analizadas (episodios hemorrágicos)</b>                                               | 174                                  |
| <b>Cantidad de unidades de rVWF:rFVIII y/o rVWF por episodio hemorrágico</b><br>[Unidades: UI/kg] | 48.2 (43.9 a 50.2)                   |
| Mediana (Intervalo de confianza al 90 %)                                                          |                                      |

No se proporcionan análisis estadísticos para la cantidad de unidades de rVWF:rFVIII y/o rVWF por episodio hemorrágico

10

Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #5

6. Secundario: Porcentaje de participantes que desarrollan anticuerpos inhibidores del FVIII [Período de tiempo: Durante 12 meses después de la primera infusión de rVWF:rFVIII o rVWF]

15

Tabla 22: Resultado secundario #5

|                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tipo de medición</b>           | Secundaria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Título de la medición</b>      | Porcentaje de participantes que desarrollan anticuerpos inhibidores del FVIII                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Descripción de la medición</b> | Se evaluó el desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del factor VIII (FVIII) mediante la modificación de Nijmegen del ensayo de Bethesda. Las pruebas positivas para el inhibidor de FVIII se definieron como $\geq 0.4$ unidades de Bethesda/mL (BU/mL) mediante el ensayo de Bethesda modificado por Nijmegen, lo que se confirmó con una segunda prueba realizada en una muestra independiente obtenida 2-4 semanas después de la primera prueba. El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría. |
| <b>Período de tiempo</b>          | Durante 12 meses después de la primera infusión de rVWF:rFVIII o rVWF                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

20 Tabla 23: Grupos de información

|                                          | <b>Descripción</b>                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Conjunto de análisis de seguridad</b> | Comprende a los participantes tratados con el producto del estudio (factor de von Willebrand recombinante [rVWF] con o sin el factor VIII recombinante [rFVIII]) al menos una vez durante el estudio. |

Tabla 24: Valores medidos

**Conjunto de análisis  
de seguridad**

**Participantes analizados** 37

**Porcentaje de participantes que desarrollan anticuerpos inhibidores del FVIII**

[Unidades: Porcentaje de participantes]

|                                                                           |   |
|---------------------------------------------------------------------------|---|
| Antes del 1. <sup>er</sup> tratamiento con el producto del estudio [N=37] | 0 |
| Durante el 1. <sup>er</sup> tratamiento hasta el final del estudio [N=27] | 0 |
| En la visita final del estudio [N=24]                                     | 0 |

No se proporcionan análisis estadísticos para el porcentaje de participantes que desarrollan anticuerpos inhibidores del FVIII

5 Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #6

7. Secundario: Porcentaje de participantes que desarrollan anticuerpos inhibidores del VWF [Período de tiempo: Despues de firmar el consentimiento informado hasta 12 meses después de la primera infusión de rVWF:rFVIII o rVWF].

10

Tabla 25: Resultado secundario #6

|                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tipo de medición</b>           | Secundaria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Título de la medición</b>      | Porcentaje de participantes que desarrollan anticuerpos inhibidores del VWF                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Descripción de la medición</b> | Se midieron las actividades de los anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCO), la unión al colágeno de VWF (VWF:CB) y la unión al Factor VIII de VWF (VWF:FVIIIB) mediante el uso de la modificación de Nijmegen del ensayo de Bethesda. Una unidad de Bethesda (BU) se define como la cantidad de inhibidor que disminuyó la actividad medida en el ensayo hasta el 50 % de esta en las muestras de control negativo. Los ensayos se validaron mediante el uso de muestras de plasma humano de dos pacientes con VWD tipo 3 con inhibidores de titulación baja (1-2 BU/mL) y alta (~ 10 BU/mL) y muestras de primates no humanos inmunizados con rVWF humano (> 100 BU/mL). El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría. |
| <b>Período de tiempo</b>          | Despues de firmar el consentimiento informado hasta 12 meses después de la primera infusión de rVWF:rFVIII o rVWF                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

Tabla 26: Grupos de información

15

|                                          |                                                                                                                                                                                                       |
|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                          | <b>Descripción</b>                                                                                                                                                                                    |
| <b>Conjunto de análisis de seguridad</b> | Comprende a los participantes tratados con el producto del estudio (factor de von Willebrand recombinante [rVWF] con o sin el factor VIII recombinante [rFVIII]) al menos una vez durante el estudio. |

Tabla 27: Valores medidos

**Conjunto de análisis de  
seguridad 37**

**Participantes analizados**

**Porcentaje de participantes que desarrollan anticuerpos inhibidores del VWF**

[Unidades: Porcentaje de participantes]

|                                                                           |   |
|---------------------------------------------------------------------------|---|
| Antes del 1. <sup>er</sup> tratamiento con el producto del estudio [N=37] | 0 |
| Durante el 1. <sup>er</sup> tratamiento hasta el final del estudio [N=27] | 0 |
| En la visita final del estudio [N=24]                                     | 0 |

20 No se proporcionan análisis estadísticos para el porcentaje de participantes que desarrollan anticuerpos inhibidores del VWF

Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #7

8. Secundario: Porcentaje de participantes que desarrollan anticuerpos de unión al VWF [Período de tiempo: Después de firmar el consentimiento informado hasta 12 meses después de la primera infusión de rVWF:rFVIII o rVWF].

5

Tabla 28: Resultado secundario #7

|                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tipo de medición</b>           | Secundaria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Título de la medición</b>      | Porcentaje de participantes que desarrollan anticuerpos de unión al VWF                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Descripción de la medición</b> | La presencia de anticuerpos anti-VWF de unión total se determinó mediante un ensayo de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA) que emplea anticuerpos policlonales anti-immunoglobulina humana (Ig) (IgG, IgM e IgA). El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría. |
| <b>Período de tiempo</b>          | Después de firmar el consentimiento informado hasta 12 meses después de la primera infusión de rVWF:rFVIII o rVWF                                                                                                                                                                                                                     |

Tabla 29: Grupos de información

10

|                                          | <b>Descripción</b>                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Conjunto de análisis de seguridad</b> | Comprende a los participantes tratados con el producto del estudio (factor de von Willebrand recombinante [rVWF] con o sin el factor VIII recombinante [rFVIII]) al menos una vez durante el estudio. |

Tabla 30: Valores medidos

**Conjunto de análisis de seguridad 37**

#### Participantes analizados

**Porcentaje de participantes que desarrollan anticuerpos de unión al VWF [Unidades: Porcentaje de participantes]**

|                                                                                 |   |
|---------------------------------------------------------------------------------|---|
| <b>Antes del 1.<sup>er</sup> tratamiento con el producto del estudio [N=37]</b> | 0 |
| <b>Durante el 1.<sup>er</sup> tratamiento hasta el final del estudio [N=28]</b> | 0 |
| <b>En la visita final del estudio [N=24]</b>                                    | 0 |

15 No se proporcionan análisis estadísticos para el porcentaje de participantes que desarrollan anticuerpos de unión al VWF

Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #8

20 9. Secundario: Porcentaje de participantes que desarrollan anticuerpos de unión a CHO [Período de tiempo: Después de firmar el consentimiento informado hasta 12 meses después de la primera infusión de rVWF:rFVIII o rVWF].

Tabla 30: Resultado secundario #9

25

|                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tipo de medición</b>           | Secundaria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Título de la medición</b>      | Porcentaje de participantes que desarrollan anticuerpos de unión a CHO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Descripción de la medición</b> | La presencia de anticuerpos anti-CHO de unión total se determinó al medir el total de anticuerpos de inmunoglobulina (Ig) (IgG, IgA, IgM) contra la proteína de ovario de hámster chino (CHO) mediante el uso de un ensayo de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA). El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría. ! |

|                          |                                                                                                                   |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Período de tiempo</b> | Después de firmar el consentimiento informado hasta 12 meses después de la primera infusión de rVWF:rFVIII o rVWF |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Tabla 31: Grupos de información

|                                          | <b>Descripción</b>                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Conjunto de análisis de seguridad</b> | Comprende a los participantes tratados con el producto del estudio (factor de von Willebrand recombinante [rVWF] con o sin el factor VIII recombinante [rFVIII]) al menos una vez durante el estudio. |

5 Tabla 32: Valores medidos

|                                                                                 | <b>Conjunto de análisis de seguridad</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| <b>Participantes analizados</b>                                                 | 37                                       |
| <b>Porcentaje de participantes que desarrollan anticuerpos de unión a CHO</b>   |                                          |
| [Unidades: Porcentaje de participantes]                                         |                                          |
| <b>Antes del 1.<sup>er</sup> tratamiento con el producto del estudio [N=37]</b> | 0                                        |
| <b>Durante el 1.<sup>er</sup> tratamiento hasta el final del estudio [N=28]</b> | 0                                        |
| <b>En la visita final del estudio [N=24]</b>                                    | 0                                        |

No se proporcionan análisis estadísticos para el porcentaje de participantes que desarrollan anticuerpos de unión a CHO

10

Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #9

15

10. Secundario: Porcentaje de participantes que desarrollan anticuerpos de unión a rFurina [Período de tiempo: Despues de firmar el consentimiento informado hasta 12 meses después de la primera infusión de rVWF:rFVIII o rVWF].

Tabla 33: Resultado secundario #9

|                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tipo de medición</b>           | Secundaria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Título de la medición</b>      | Porcentaje de participantes que desarrollan anticuerpos de unión a rFurina                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Descripción de la medición</b> | La presencia de anticuerpos anti-rFurina de unión total se determinó al medir el total de anticuerpos de inmunoglobulina (Ig) (IgG, IgA, IgM) contra la proteína rFurina mediante el uso de un ensayo de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA). El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría. |
| <b>Período de tiempo</b>          | Despues de firmar el consentimiento informado hasta 12 meses después de la primera infusión de rVWF:rFVIII o rVWF                                                                                                                                                                                                                                                 |

20

Tabla 34: Grupos de información

|                                          | <b>Descripción</b>                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Conjunto de análisis de seguridad</b> | Comprende a los participantes tratados con el producto del estudio (factor de von Willebrand recombinante [rVWF] con o sin el factor VIII recombinante [rFVIII]) al menos una vez durante el estudio. |

Tabla 35: Valores medidos

| <b>Conjunto de análisis de seguridad</b> |
|------------------------------------------|
|------------------------------------------|

**Participantes analizados** 37

**Porcentaje de participantes que desarrollan anticuerpos de unión a rFurina**

[Unidades: Porcentaje de participantes]

|                                                                           |   |
|---------------------------------------------------------------------------|---|
| Antes del 1. <sup>er</sup> tratamiento con el producto del estudio [N=37] | 0 |
| Durante el 1. <sup>er</sup> tratamiento hasta el final del estudio [N=28] | 0 |
| En la visita final del estudio [N=24]                                     | 0 |

No se proporcionan análisis estadísticos para el porcentaje de participantes que desarrollan anticuerpos de unión a rFurina

5 Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #10

11. Secundario: Porcentaje de participantes que desarrollan anticuerpos de unión a inmunoglobulina de ratón [Período de tiempo: Despues de firmar el consentimiento informado hasta 12 meses después de la primera infusión de rVWF:rFVIII o rVWF].

10

Tabla 36: Resultado secundario #10

| Tipo de medición           | Secundaria                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Título de la medición      | Porcentaje de participantes que desarrollan anticuerpos de unión a inmunoglobulina de ratón                                                                                                                                                                                        |
| Descripción de la medición | La presencia de anticuerpos anti-inmunoglobulina murina (IgG) de unión total se determinó mediante el uso de un ensayo de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA). El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría. |
| Período de tiempo          | Despues de firmar el consentimiento informado hasta 12 meses después de la primera infusión de rVWF:rFVIII o rVWF                                                                                                                                                                  |

Tabla 37: Grupos de información

15

|                                   | Descripción                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Conjunto de análisis de seguridad | Comprende a los participantes tratados con el producto del estudio (factor de von Willebrand recombinante [rVWF] con o sin el factor VIII recombinante [rFVIII]) al menos una vez durante el estudio. |

Tabla 38: Valores medidos

**Conjunto de análisis de seguridad**

**Participantes analizados** 37

**Porcentaje de participantes que desarrollan anticuerpos de unión a inmunoglobulina de ratón**

[Unidades: Porcentaje de participantes]

|                                                                           |     |
|---------------------------------------------------------------------------|-----|
| Antes del 1. <sup>er</sup> tratamiento con el producto del estudio [N=37] | 2.8 |
| Durante el 1. <sup>er</sup> tratamiento hasta el final del estudio [N=28] | 0   |
| En la visita final del estudio [N=24]                                     | 0   |

20

No se proporcionan análisis estadísticos para el porcentaje de participantes que desarrollan anticuerpos de unión a inmunoglobulina de ratón

Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #11

25

12. Secundario: Porcentaje de participantes que tuvieron aparición de eventos trombóticos [Período de tiempo: Después de firmar el consentimiento informado hasta 12 meses después de la primera infusión de rVWF:rFVIII o rVWF].

5 Tabla 39: Resultado secundario #11

|                                   |                                                                                                                   |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tipo de medición</b>           | Secundaria                                                                                                        |
| <b>Título de la medición</b>      | Porcentaje de participantes que tuvieron aparición de eventos trombóticos                                         |
| <b>Descripción de la medición</b> | No se ingresó ningún texto.                                                                                       |
| <b>Período de tiempo</b>          | Después de firmar el consentimiento informado hasta 12 meses después de la primera infusión de rVWF:rFVIII o rVWF |

Tabla 40: Grupos de información

|                                          | <b>Descripción</b>                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Conjunto de análisis de seguridad</b> | Comprende a los participantes tratados con el producto del estudio (factor de von Willebrand recombinante [rVWF] con o sin el factor VIII recombinante [rFVIII]) al menos una vez durante el estudio. |

10

Tabla 41: Valores medidos

|                                                                                  | <b>Conjunto de análisis de seguridad</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| <b>Participantes analizados</b>                                                  | 37                                       |
| <b>Porcentaje de participantes que tuvieron aparición de eventos trombóticos</b> | 0                                        |

[Unidades: Porcentaje de participantes]

15

No se proporcionan análisis estadísticos para el porcentaje de participantes que tuvieron aparición de eventos trombóticos

Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #12

20

13. Secundario: Cantidad de eventos adversos relacionados con el producto del estudio incluidos los cambios clínicamente significativos en los parámetros de laboratorio y los signos vitales [Período de tiempo: Durante 12 meses después de la primera infusión de rVWF:rFVIII o rVWF]

Tabla 42: Resultado secundario #12

|                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tipo de medición</b>           | Secundaria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Título de la medición</b>      | Cantidad de eventos adversos relacionados con el producto del estudio incluidos los cambios clínicamente significativos en los parámetros de laboratorio y los signos vitales;                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Descripción de la medición</b> | Se describen los eventos adversos (AE) relacionados con el producto del estudio (factor de von Willebrand recombinante [rVWF] con o sin el factor VIII recombinante [rFVIII]). Se incluyen solo los parámetros de laboratorio (hematología y química clínica) y los signos vitales (examen físico, ECG) con hallazgos clínicamente significativos que se registran como AE. Categorías presentadas como Gravedad-Clase de órgano y sistema-Término preferido; Gravedad: evento adverso grave (SAE); evento adverso no graves (nsAE); Clase de órgano y sistema: Trastornos cardíacos (CARD); Trastornos generales y condiciones del sitio de administración (GEN); Investigaciones (INV); Trastornos del sistema nervioso (NERV); Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (SKN); Trastornos vasculares (VAS). El nombre de la categoría incluye la cantidad de AE [N] para la categoría. |
| <b>Período de tiempo</b>          | Durante 12 meses después de la primera infusión de rVWF:rFVIII o rVWF                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

25

Tabla 43: Grupos de información

|                                          | <b>Descripción</b>                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Conjunto de análisis de seguridad</b> | Comprende a los participantes tratados con el producto del estudio (factor de von Willebrand recombinante [rVWF] con o sin el factor VIII recombinante [rFVIII]) al menos una vez durante el estudio. |

Tabla 44: Valores medidos

| <b>Conjunto de análisis de seguridad</b>                                                                                                                                             |            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Participantes analizados</b>                                                                                                                                                      | <b>37</b>  |
| <b>Unidades analizadas (eventos adversos)</b>                                                                                                                                        | <b>125</b> |
| <b>Cantidad de eventos adversos relacionados con el producto del estudio incluidos los cambios clínicamente significativos en los parámetros de laboratorio y los signos vitales</b> |            |
| [Unidades: Cantidad de eventos adversos]                                                                                                                                             |            |
| <b>SAE-GEN-Molestias en el pecho [N=1]</b>                                                                                                                                           | <b>1</b>   |
| <b>SAE-INV-Aumento de la frecuencia cardíaca [N=1]</b>                                                                                                                               | <b>1</b>   |
| <b>nsAE-CARD-Taquicardia [N=1]</b>                                                                                                                                                   | <b>1</b>   |
| <b>nsAE-GEN-Parestesia en el sitio de infusión [N=1]</b>                                                                                                                             | <b>1</b>   |
| <b>nsAE-INV-Inversión de onda T en ECG [N=1]</b>                                                                                                                                     | <b>1</b>   |
| <b>nsAE-NERV-Disgeusia [N=1]</b>                                                                                                                                                     | <b>1</b>   |
| <b>nsAE-SKN-Prurito generalizado [N=1]</b>                                                                                                                                           | <b>1</b>   |
| <b>nsAE-VAS-Sofocones [N=1]</b>                                                                                                                                                      | <b>1</b>   |

5

No se proporcionan análisis estadísticos para la cantidad de eventos adversos relacionados con el producto del estudio incluidos los cambios clínicamente significativos en los parámetros de laboratorio y los signos vitales

Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #13

10

14. Secundario: Cantidad de participantes con eventos adversos relacionados con el producto del estudio incluidos los cambios clínicamente significativos en los parámetros de laboratorio y los signos vitales [Período de tiempo: Durante 12 meses después de la primera infusión de rVWF:rFVIII o rVWF]

15

Tabla 45: Resultado secundario #13

| <b>Tipo de medición</b>           | Secundaria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Título de la medición</b>      | Cantidad de participantes con eventos adversos relacionados con el producto del estudio incluidos los cambios clínicamente significativos en los parámetros de laboratorio y los signos vitales                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Descripción de la medición</b> | Se describe la cantidad de participantes con eventos adversos (AE) relacionados con el producto del estudio (factor de von Willebrand recombinante [rVWF] con o sin el factor VIII recombinante [rFVIII]). Se incluyen solo los parámetros de laboratorio (hematología y química clínica) y los signos vitales (examen físico, ECG) con hallazgos clínicamente significativos que se registran como AE. Categorías presentadas como Gravedad-Clase de órgano y sistema-Término preferido; Gravedad: evento adverso grave (SAE); evento adverso no graves (nsAE); Clase de órgano y sistema: Trastornos cardíacos (CARD); Trastornos generales y condiciones del sitio de administración (GEN); Investigaciones (INV); Trastornos del sistema nervioso (NERV); Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (SKN); Trastornos vasculares (VAS). |
| <b>Período de tiempo</b>          | Durante 12 meses después de la primera infusión de rVWF:rFVIII o rVWF                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

Tabla 46: Grupos de información

|  | <b>Descripción</b> |
|--|--------------------|
|--|--------------------|

|                                          |                                                                                                                                                                                                       |
|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Conjunto de análisis de seguridad</b> | Comprende a los participantes tratados con el producto del estudio (factor de von Willebrand recombinante [rVWF] con o sin el factor VIII recombinante [rFVIII]) al menos una vez durante el estudio. |
|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Tabla 47: Valores medidos

|                                                                                                                                                                                                        | <b>Conjunto de análisis de seguridad</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| <b>Participantes analizados</b>                                                                                                                                                                        | <b>37</b>                                |
| <b>Cantidad de participantes con eventos adversos relacionados con el producto del estudio incluidos los cambios clínicamente significativos en los parámetros de laboratorio y los signos vitales</b> |                                          |
| [Unidades: Cantidad de participantes]                                                                                                                                                                  |                                          |
| SAE-GEN-Molestias en el pecho                                                                                                                                                                          | 1                                        |
| SAE-INV-Aumento de la frecuencia cardíaca                                                                                                                                                              | 1                                        |
| nsAE-CARD-Taquicardia                                                                                                                                                                                  | 1                                        |
| nsAE-GEN-Parestesia en el sitio de infusión                                                                                                                                                            | 1                                        |
| nsAE-INV-Inversión de onda T en ECG                                                                                                                                                                    | 1                                        |
| nsAE-NERV-Disgeusia                                                                                                                                                                                    | 1                                        |
| nsAE-SKN-Prurito generalizado                                                                                                                                                                          | 1                                        |
| nsAE-VAS-Sofocones                                                                                                                                                                                     | 1                                        |

- 5 No se proporcionan análisis estadísticos para la cantidad de participantes con eventos adversos relacionados con el producto del estudio incluidos los cambios clínicamente significativos en los parámetros de laboratorio y los signos vitales

Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #14

- 10 15. Secundario: Cantidad de eventos adversos por infusión relacionados con el producto del estudio incluidos los cambios clínicamente significativos en los parámetros de laboratorio y los signos vitales [Período de tiempo: Durante 12 meses después de la primera infusión de rVWF:rFVIII o rVWF]

- 15 Tabla 48: Resultado secundario #14

|                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tipo de medición</b>           | Secundaria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Título de la medición</b>      | Cantidad de eventos adversos por infusión relacionados con el producto del estudio incluidos los cambios clínicamente significativos en los parámetros de laboratorio y los signos vitales                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Descripción de la medición</b> | Se describen los eventos adversos (AE) por infusión relacionados con el producto del estudio (factor de von Willebrand recombinante [rVWF] con o sin el factor VIII recombinante [rFVIII]). Se incluyen solo los parámetros de laboratorio (hematología y química clínica) y los signos vitales (examen físico, ECG) con hallazgos clínicamente significativos que se registran como AE. Categorías presentadas como Gravedad-Clase de órgano y sistema-Término preferido; Gravedad: evento adverso grave (SAE); evento adverso no graves (nsAE); Clase de órgano y sistema: Trastornos cardíacos (CARD); Trastornos generales y condiciones del sitio de administración (GEN); Investigaciones (INV); Trastornos del sistema nervioso (NERV); Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (SKN); Trastornos vasculares (VAS). |
| <b>Período de tiempo</b>          | Durante 12 meses después de la primera infusión de rVWF:rFVIII o rVWF                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

Tabla 49: Grupos de información

|                                          | <b>Descripción</b>                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Conjunto de análisis de seguridad</b> | Comprende a los participantes tratados con el producto del estudio (factor de von Willebrand recombinante [rVWF] con o sin el factor VIII recombinante [rFVIII]) al menos una vez durante el estudio. |

20

- Tabla 50: Valores medidos

**Conjunto de análisis de seguridad**

|                                         |            |
|-----------------------------------------|------------|
| <b>Participantes analizados</b>         | <b>37</b>  |
| <b>Unidades analizadas (infusiones)</b> | <b>318</b> |

**Cantidad de eventos adversos por infusión relacionados con el producto del estudio incluidos los cambios clínicamente significativos en los parámetros de laboratorio y los signos vitales**

[Unidades: Cantidad de eventos adversos] !

|                                                    |          |
|----------------------------------------------------|----------|
| <b>SAE-GEN-Molestias en el pecho</b>               | <b>1</b> |
| <b>SAE-INV-Aumento de la frecuencia cardíaca</b>   | <b>1</b> |
| <b>nsAE-CARD-Taquicardia</b>                       | <b>1</b> |
| <b>nsAE-GEN-Parestesia en el sitio de infusión</b> | <b>1</b> |
| <b>nsAE-INV-Inversión de onda T en ECG</b>         | <b>1</b> |
| <b>nsAE-NERV-Disgeusia</b>                         | <b>1</b> |
| <b>nsAE-SKN-Prurito generalizado</b>               | <b>1</b> |
| <b>nsAE-VAS-Sofocones</b>                          | <b>1</b> |

No se proporcionan análisis estadísticos para la cantidad de eventos adversos por infusión relacionados con el producto del estudio incluidos los cambios clínicamente significativos en los parámetros de laboratorio y los signos vitales

5

Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #15

- 10 16. Secundario: PK50 - Área bajo la curva de concentración en plasma/Tiempo desde el momento 0 a infinito (AUC0-∞/Dosis) de VWF:RCo [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante 28 ± 3 días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso].

15

Tabla 51: Resultado secundario #15

|                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tipo de medición</b>           | Secundaria !                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Título de la medición</b>      | PK50 - Área bajo la curva de concentración en plasma/Tiempo desde el momento 0 a infinito (AUC0-∞/Dosis) de VWF:RCo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Descripción de la medición</b> | Área bajo la curva (AUC) de concentración en plasma desde el momento 0 a infinito del cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCo) después de la infusión de 50 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCo rVWF) administrados junto con 38.5 UI/kg del Factor VIII recombinante (rFVIII) (relación de 1.3:1±0.2) [rVWF:rFVIII], o 50 UI/kg de VWF:RCo rVWF administrados junto con solución salina (placebo) [rVWF] para los sujetos en los grupos de PK50 (Grupo 1 y Grupo 2). El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría. |
| <b>Período de tiempo</b>          | Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante 28 ± 3 días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

Tabla 52: Grupos de información

|                       | <b>Descripción</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Grupos de PK50</b> | Comprende a los participantes que se sometieron a análisis de PK del producto del estudio (50 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante (rVWF) administrado junto con 38.5 UI/kg del Factor VIII recombinante (rFVIII) [rVWF:rFVIII] o 50 UI/kg de rVWF administrado junto con solución salina [rVWF]), es decir, un total de los participantes del Grupo 1 [PK50+Tratamiento] y el Grupo 2 [PK50 solo]. Los participantes en los grupos de PK50 han recibido al menos una infusión de PK y han proporcionado datos adecuados para el análisis de PK. Solo se incluyen los datos de PK de los grupos de PK50. |

20 Tabla 53: Valores medidos

**Grupos de PK50 16****Participantes analizados**

**PK50 - Área bajo la curva de concentración en plasma/Tiempo desde el momento 0 a infinito (AU<sub>0-∞</sub>/Dosis) de VWF:RCo**

[Unidades: (horas\*U/dL)/(U VWF: RCo/kg)]

Mediana (Intervalo de confianza al 95%)

**rVWF:rFVIII [N=16]**  
**rVWF [N=14]**

**32.4 (27.5 a 40.1)**  
**32.7 (29.0 a 47.8)**

No se proporcionan análisis estadísticos para PK50 - Área bajo la curva de concentración en plasma/Tiempo desde el momento 0 a infinito (AU<sub>0-∞</sub>/Dosis) de VWF:RCo

5

Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #16

17. Secundario: PK50 - Área bajo la curva de concentración en plasma/Tiempo desde el momento 0 hasta las 96 horas (AU<sub>0-96h</sub>/Dosis) de VWF:RCo [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante 28 ± 3 días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso].

10

Tabla 54: Resultado secundario #16

15

|                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tipo de medición</b>           | Secundaria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Título de la medición</b>      | PK50 - Área bajo la curva de concentración en plasma/Tiempo desde el momento 0 hasta las 96 horas (AU <sub>0-96h</sub> /Dosis) de VWF:RCo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Descripción de la medición</b> | Área bajo la curva (AUC) de concentración en plasma desde el momento 0 hasta las 96 horas del cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCo) después de la infusión de 50 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCo rVWF) administrados junto con 38.5 UI/kg del Factor VIII recombinante (rFVIII) (relación de 1.3:1±0.2) [rVWF:rFVIII], o 50 UI/kg de VWF:RCo rVWF administrados junto con solución salina (placebo) [rVWF] para los participantes en los grupos de PK50 (Grupo 1 y Grupo 2). El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría. |

Tabla 55: Grupos de información

|                       | <b>Descripción</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Grupos de PK50</b> | Comprende a los participantes que se sometieron a análisis de PK del producto del estudio (50 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante (rVWF) administrado junto con 38.5 UI/kg del Factor VIII recombinante (rFVIII) [rVWF:rFVIII] o 50 UI/kg de rVWF administrado junto con solución salina [rVWF]), es decir, un total de los participantes del Grupo 1 [PK50+Tratamiento] y el Grupo 2 [PK50 solo]. Los participantes en los grupos de PK50 han recibido al menos una infusión de PK y han proporcionado datos adecuados para el análisis de PK. Solo se incluyen los datos de PK de los grupos de PK50. |

20 Tabla 56: Valores medidos

**Grupos de PK50 16****Participantes analizados**

**PK50 - Área bajo la curva de concentración en plasma/Tiempo desde el momento 0 hasta las 96 horas (AUC0-96h/Dosis) de VWF:RCo**

[Unidades: (horas\*U/dL)/(U VWF: RCo/kg)]

Mediana (Intervalo de confianza al 95%)

|                           |                           |
|---------------------------|---------------------------|
| <b>rVWF:rFVIII [N=16]</b> | <b>31.6 (27.3 a 37.3)</b> |
| <b>rVWF [N=14]</b>        | <b>31.3 (28.4 a 43.7)</b> |

No se proporcionan análisis estadísticos para PK50 - Área bajo la curva de concentración en plasma/Tiempo desde el momento 0 hasta las 96 horas (AUC0-96h/Dosis) de VWF:RCo

5 Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #17

18. Secundario: PK50 - Tiempo de residencia promedio de VWF:RCo [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante  $28 \pm 3$  días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso].

Tabla 57: Resultado secundario #17

|                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tipo de medición</b>           | Secundaria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Título de la medición</b>      | PK50 - Tiempo de residencia promedio de VWF:RCo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Descripción de la medición</b> | Tiempo de residencia promedio (MRT) del cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCo) después de la infusión de 50 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCo rVWF) administrados junto con 38.5 UI/kg del Factor VIII recombinante (rFVIII) (relación de 1.3:1 $\pm$ 0.2) [rVWF:rFVIII], o 50 UI/kg de VWF:RCo rVWF administrados junto con solución salina (placebo) [rVWF] para los participantes en los grupos de PK50 (Grupo 1 y Grupo 2). El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría. |
| <b>Período de tiempo</b>          | Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante $28 \pm 3$ días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso.                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

15 Tabla 58: Grupos de información

|                       | <b>Descripción</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Grupos de PK50</b> | Comprende a los participantes que se sometieron a análisis de PK del producto del estudio (50 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante (rVWF) administrado junto con 38.5 UI/kg del Factor VIII recombinante (rFVIII) [rVWF:rFVIII] o 50 UI/kg de rVWF administrado junto con solución salina [rVWF]), es decir, un total de los participantes del Grupo 1 [PK50+Tratamiento] y el Grupo 2 [PK50 solo]. Los participantes en los grupos de PK50 han recibido al menos una infusión de PK y han proporcionado datos adecuados para el análisis de PK. Solo se incluyen los datos de PK de los grupos de PK50. |

Tabla 59: Valores medidos

**Grupos de PK50: 16**

**Participantes analizados**

**PK50 – Tiempo de residencia promedio de VWF:RCo**

[Unidades: horas]

Mediana (Intervalo de confianza al 95%)

|                           |                           |
|---------------------------|---------------------------|
| <b>rVWF:rFVIII [N=16]</b> | <b>25.2 (20.0 a 30.1)</b> |
| <b>rVWF [N=14]</b>        | <b>26.7 (22.7 a 36.0)</b> |

No se proporcionan análisis estadísticos para PK50 - Tiempo de residencia promedio de VWF:RCo

Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #18

- 5 19. Secundario: PK50 - Eliminación de VWF:RCo [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante 28 ± 3 días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso].

- 10 Tabla 60: Resultado secundario #18

|                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tipo de medición</b>           | Secundaria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Título de la medición</b>      | PK50 - Eliminación de VWF:RCo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Descripción de la medición</b> | Eliminación (CL) del cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCo) después de la infusión de 50 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCo rVWF) administrados junto con 38.5 UI/kg del Factor VIII recombinante (rFVIII) (relación de 1.3:1±0.2) [rVWF:rFVIII], o 50 UI/kg de VWF:RCo rVWF administrados junto con solución salina (placebo) [rVWF] para los participantes en los grupos de PK50 (Grupo 1 y Grupo 2). El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría. |
| <b>Período de tiempo</b>          | Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante 28 ± 3 días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso.                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

Tabla 61: Grupos de información

|                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Grupos de PK50</b> | <b>Descripción</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                       | Comprende a los participantes que se sometieron a análisis de PK del producto del estudio (50 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante (rVWF) administrado junto con 38.5 UI/kg del Factor VIII recombinante (rFVIII) [rVWF:rFVIII] o 50 UI/kg de rVWF administrado junto con solución salina [rVWF]), es decir, un total de los participantes del Grupo 1 [PK50+Tratamiento] y el Grupo 2 [PK50 solo]. Los participantes en los grupos de PK50 han recibido al menos una infusión de PK y han proporcionado datos adecuados para el análisis de PK. Solo se incluyen los datos de PK de los grupos de PK50. |

- 15

Tabla 62: Valores medidos

#### Grupos de PK50 16

##### Participantes analizados

##### PK50 - Eliminación de VWF:RCo

[Unidades: dL/kg/horas]

Mediana (Intervalo de confianza al 95%)

|                    |                       |
|--------------------|-----------------------|
| rVWF:rFVIII [N=16] | 0.031 (0.025 a 0.041) |
| rVWF [N=14]        | 0.031 (0.021 a 0.035) |

No se proporcionan análisis estadísticos para PK50 - Eliminación de VWF:RCo

- 20

Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #19

- 25 20. Secundario: PK50 - Recuperación gradual de VWF:RCo [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante 28 ± 3 días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso].

Tabla 63: Resultado secundario #19

|                              |                                        |
|------------------------------|----------------------------------------|
| <b>Tipo de medición</b>      | Secundaria                             |
| <b>Título de la medición</b> | PK50 - Recuperación gradual de VWF:RCo |

|                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Descripción de la medición</b> | Recuperación gradual (IR) para la concentración máxima en plasma del cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCo) después de la infusión de 50 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCo rVWF) administrados junto con 38.5 UI/kg del Factor VIII recombinante (rFVIII) (relación de 1.3:1±0.2) [rVWF:rFVIII], o 50 UI/kg de VWF:RCo rVWF administrados junto con solución salina (placebo) [rVWF] para los participantes en los grupos de PK50 (Grupo 1 y Grupo 2). El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría. |
| <b>Período de tiempo</b>          | Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante 28 ± 3 días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

Tabla 64: Grupos de información

|                       | <b>Descripción</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Grupos de PK50</b> | Comprende a los participantes que se sometieron a análisis de PK del producto del estudio (50 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante (rVWF) administrado junto con 38.5 UI/kg del Factor VIII recombinante (rFVIII) [rVWF:rFVIII] o 50 UI/kg de rVWF administrado junto con solución salina [rVWF]), es decir, un total de los participantes del Grupo 1 [PK50+Tratamiento] y el Grupo 2 [PK50 solo]. Los participantes en los grupos de PK50 han recibido al menos una infusión de PK y han proporcionado datos adecuados para el análisis de PK. Solo se incluyen los datos de PK de los grupos de PK50. |

5 Tabla 65: Valores medidos

**Grupos de PK50 16****Participantes analizados****PK50 - Recuperación gradual de VWF:RCo**

[Unidades: (U/dL)/(U VWF: RCo/kg)]

Mediana (Intervalo de confianza al 95%)

|                           |                        |
|---------------------------|------------------------|
| <b>rVWF:rFVIII [N=16]</b> | <b>1.8 (1.6 a 2.4)</b> |
| <b>rVWF [N=14]</b>        | <b>1.8 (1.5 a 2.2)</b> |

No se proporcionan análisis estadísticos para PK50 - Recuperación gradual de VWF:RCo

10 Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #20

21. Secundario: PK50 - Semivida de la fase de eliminación de VWF:Co [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante 28 ± 3 días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso].

15 Tabla 66: Resultado secundario #20

|                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tipo de medición</b>           | Secundaria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Título de la medición</b>      | PK50 - Semivida de la fase de eliminación de VWF:Co                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Descripción de la medición</b> | Semivida de la fase de eliminación (T1/2) del cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCo) después de la infusión de 50 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCo rVWF) administrados junto con 38.5 UI/kg del FVIII recombinante (rFVIII) (relación de 1.3:1±0.2) [rVWF:rFVIII], o 50 UI/kg de VWF:RCo rVWF administrados junto con solución salina (placebo) [rVWF] para los participantes en los grupos de PK50 (Grupo 1 y Grupo 2). El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría. |

|                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Período de tiempo</b> | Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante $28 \pm 3$ días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso. |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Tabla 67: Grupos de información

|                       | <b>Descripción</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Grupos de PK50</b> | Comprende a los participantes que se sometieron a análisis de PK del producto del estudio (50 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante (rVWF) administrado junto con 38.5 UI/kg del Factor VIII recombinante (rFVIII) [rVWF:rFVIII] o 50 UI/kg de rVWF administrado junto con solución salina [rVWF]), es decir, un total de los participantes del Grupo 1 [PK50+Tratamiento] y el Grupo 2 [PK50 solo]. Los participantes en los grupos de PK50 han recibido al menos una infusión de PK y han proporcionado datos adecuados para el análisis de PK. Solo se incluyen los datos de PK de los grupos de PK50. |

5 Tabla 68: Valores medidos

**Grupos de PK50 16****Participantes analizados****PK50 - Semivida de la fase de eliminación de VWF:Co**

[Unidades: Horas]

Mediana (Intervalo de confianza al 95%)

rVWF:rFVIII [N=16]

16.6 (14.7 a 20.4)

rVWF [N=14]

19.4 (15.5 a 31.3)

No se proporcionan análisis estadísticos para PK50 - Semivida de la fase de eliminación de VWF:Co

10 Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #21

22. Secundario: PK50 - Volumen de distribución en estado estacionario de VWF:RCO [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante  $28 \pm 3$  días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso].

15 Tabla 69: Resultado secundario #21

|                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tipo de medición</b>           | Secundaria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Título de la medición</b>      | PK50 - Volumen de distribución en estado estacionario de VWF:RCO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Descripción de la medición</b> | Volumen de distribución en estado estacionario (Vss) del cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCO) después de la infusión de 50 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCO rVWF) administrados junto con 38.5 UI/kg del Factor VIII recombinante (rFVIII) (relación de $1.3:1 \pm 0.2$ ) [rVWF:rFVIII], o 50 UI/kg de VWF:RCO rVWF administrados junto con solución salina (placebo) [rVWF] para los participantes en los grupos de PK50 (Grupo 1 y Grupo 2). El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría. |
| <b>Período de tiempo</b>          | Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante $28 \pm 3$ días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

20 Tabla 70: Grupos de información

|  | <b>Descripción</b> |
|--|--------------------|
|--|--------------------|

|                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Grupos de PK50</b> | Comprende a los participantes que se sometieron a análisis de PK del producto del estudio (50 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante (rVWF) administrado junto con 38.5 UI/kg del Factor VIII recombinante (rFVIII) [rVWF:rFVIII] o 50 UI/kg de rVWF administrado junto con solución salina [rVWF]), es decir, un total de los participantes del Grupo 1 [PK50+Tratamiento] y el Grupo 2 [PK50 solo]. Los participantes en los grupos de PK50 han recibido al menos una infusión de PK y han proporcionado datos adecuados para el análisis de PK. Solo se incluyen los datos de PK de los grupos de PK50. |
|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Tabla 71: Valores medidos

**Grupos de PK50 16****Participantes analizados****PK50 - Volumen de distribución en estado estacionario de****VWF:RCO**

[Unidades: dL/kg]

Mediana (Intervalo de confianza al 95%)

rVWF:rFVIII [N=16]

0.70 (0.66 a 0.93)

rVWF [N=14]

0.83 (0.70 a 0.97)

- 5 No se proporcionan análisis estadísticos para PK50 - Volumen de distribución en estado estacionario de VWF:RCO

## Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #22

- 10 23. Secundario: PK50 - Área bajo la curva de concentración en plasma/Tiempo desde el momento 0 a infinito (AUC0-∞/Dosis) de VWF:Ag [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante 28 ± 3 días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusions y el descanso].
- 15 Tabla 72: Resultado secundario #23

|                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tipo de medición</b>           | Secundaria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Título de la medición</b>      | PK50 - Área bajo la curva de concentración en plasma/Tiempo desde el momento 0 a infinito (AUC0-∞/Dosis) de VWF:Ag                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Descripción de la medición</b> | Área bajo la curva (AUC) de concentración en plasma desde el momento 0 a infinito del antígeno del factor de von Willebrand (VWF:Ag) después de la infusión de 50 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCO rVWF) administrados junto con 38.5 UI/kg del Factor VIII recombinante (rFVIII) (relación de 1.3:1±0.2) [rVWF:rFVIII], o 50 UI/kg de VWF:RCO rVWF administrados junto con solución salina (placebo) [rVWF] para los participantes en los grupos de PK50 (Grupo 1 y Grupo 2). El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría. |
| <b>Período de tiempo</b>          | Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante 28 ± 3 días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusions y el descanso.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

Tabla 73: Grupos de información

|                       | <b>Descripción</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Grupos de PK50</b> | Comprende a los participantes que se sometieron a análisis de PK del producto del estudio (50 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante (rVWF) administrado junto con 38.5 UI/kg del Factor VIII recombinante (rFVIII) [rVWF:rFVIII] o 50 UI/kg de rVWF administrado junto con solución salina [rVWF]), es decir, un total de los participantes del Grupo 1 [PK50+Tratamiento] y el Grupo 2 [PK50 solo]. Los participantes en los grupos de PK50 han recibido al menos una infusión de PK y han proporcionado datos adecuados para el análisis de PK. Solo se incluyen los datos de PK de los grupos de PK50. |

20

Tabla 74: Valores medidos

## Grupos de PK50 16

## Participantes analizados

**PK50 - Área bajo la curva de concentración en plasma/Tiempo desde el momento 0 a infinito (AU<sub>0-∞</sub>/Dosis) de VWF:Ag**  
 [Unidades: (horas\*U/dL)/(U VWF: RCo/kg)]  
 Mediana (Intervalo de confianza al 95%)

|                           |                           |
|---------------------------|---------------------------|
| <b>rVWF:rFVIII [N=16]</b> | <b>67.8 (55.1 a 81.7)</b> |
| <b>rVWF [N=14]</b>        | <b>67.1 (55.6 a 80.5)</b> |

No se proporcionan análisis estadísticos para PK50 - Área bajo la curva de concentración en plasma/Tiempo desde el momento 0 a infinito (AU<sub>0-∞</sub>/Dosis) de VWF:Ag

## 5 Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #23

24. Secundario: PK50 - Área bajo la curva de concentración en plasma/Tiempo desde el momento 0 hasta las 96 horas (AU<sub>0-96h</sub>/Dosis) de VWF:Ag [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante 28 ± 3 días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso]
- 10

Tabla 75: Resultado secundario #24

|                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tipo de medición</b>           | Secundaria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Título de la medición</b>      | PK50 - Área bajo la curva de concentración en plasma/Tiempo desde el momento 0 hasta las 96 horas (AU <sub>0-96h</sub> /Dosis) de VWF:Ag                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Descripción de la medición</b> | Área bajo la curva (AUC) de concentración en plasma desde el momento 0 hasta las 96 horas del antígeno del factor de von Willebrand (VWF:Ag) después de la infusión de 50 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCo rVWF) administrados junto con 38.5 UI/kg del Factor VIII recombinante (rFVIII) (relación de 1.3:1±0.2) [rVWF:rFVIII], o 50 UI/kg de VWF:RCo rVWF administrados junto con solución salina (placebo) [rVWF] para los participantes en los grupos de PK50 (Grupo 1 y Grupo 2). El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría. |
| <b>Período de tiempo</b>          | Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante 28 ± 3 días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

15

Tabla 76: Grupos de información

|                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                       | <b>Descripción</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Grupos de PK50</b> | Comprende a los participantes que se sometieron a análisis de PK del producto del estudio (50 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante (rVWF) administrado junto con 38.5 UI/kg del Factor VIII recombinante (rFVIII) [rVWF:rFVIII] o 50 UI/kg de rVWF administrado junto con solución salina [rVWF]), es decir, un total de los participantes del Grupo 1 [PK50+Tratamiento] y el Grupo 2 [PK50 solo]. Los participantes en los grupos de PK50 han recibido al menos una infusión de PK y han proporcionado datos adecuados para el análisis de PK. Solo se incluyen los datos de PK de los grupos de PK50. |

Tabla 77: Valores medidos

20

## Grupos de PK50 16

## Participantes analizados

**PK50 - Área bajo la curva de concentración en plasma/Tiempo desde el momento 0 hasta las 96 horas (AUC0-96h/Dosis) de VWF:Ag**

[Unidades: (horas\*U/dL)/(U VWF: RCo/kg)]

Mediana (Intervalo de confianza al 95%)

|                           |                           |
|---------------------------|---------------------------|
| <b>rVWF:rFVIII [N=16]</b> | <b>62.1 (52.8 a 74.9)</b> |
| <b>rVWF [N=14]</b>        | <b>62.2 (54.7 a 74.5)</b> |

No se proporcionan análisis estadísticos para PK50 - Área bajo la curva de concentración en plasma/Tiempo desde el momento 0 hasta las 96 horas (AUC0-96h/Dosis) de VWF:Ag

5 Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #24

25. Secundario: PK50 - Tiempo de residencia promedio de VWF:Ag [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante 28 ± 3 días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso].

Tabla 78: Resultado secundario #24

|                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tipo de medición</b>           | Secundaria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Título de la medición</b>      | PK50 - Tiempo de residencia promedio de VWF:Ag                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Descripción de la medición</b> | Tiempo de residencia promedio (MRT) del antígeno del factor de von Willebrand (VWF:Ag) después de la infusión de 50 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCo rVWF) administrados junto con 38.5 UI/kg del Factor VIII recombinante (rFVIII) (relación de 1.3:1±0.2) [rVWF:rFVIII], o 50 UI/kg de VWF:RCo rVWF administrados junto con solución salina (placebo) [rVWF] para los participantes en los grupos de PK50 (Grupo 1 y Grupo 2). El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría. |
| <b>Período de tiempo</b>          | Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante 28 ± 3 días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso.                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

15 Tabla 79: Grupos de información

|                       | <b>Descripción</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Grupos de PK50</b> | Comprende a los participantes que se sometieron a análisis de PK del producto del estudio (50 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante (rVWF) administrado junto con 38.5 UI/kg del Factor VIII recombinante (rFVIII) [rVWF:rFVIII] o 50 UI/kg de rVWF administrado junto con solución salina [rVWF]), es decir, un total de los participantes del Grupo 1 [PK50+Tratamiento] y el Grupo 2 [PK50 solo]. Los participantes en los grupos de PK50 han recibido al menos una infusión de PK y han proporcionado datos adecuados para el análisis de PK. Solo se incluyen los datos de PK de los grupos de PK50. |

Tabla 80: Valores medidos

| <b>Grupos de PK50</b>                                 |                           |
|-------------------------------------------------------|---------------------------|
| <b>Participantes analizados</b>                       | <b>16</b>                 |
| <b>PK50 - Tiempo de residencia promedio de VWF:Ag</b> |                           |
| [Unidades: Horas]                                     |                           |
| Mediana (Intervalo de confianza al 95%)               |                           |
| <b>rVWF:rFVIII [N=16]</b>                             | <b>32.1 (29.8 a 41.1)</b> |

rVWF [N=14]

34.3 (30.4 a 41.4)

No se proporcionan análisis estadísticos para PK50 - Tiempo de residencia promedio de VWF:Ag

Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #25

5 26. Secundario: PK50 - Eliminación de VWF:Ag [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante 28 ± 3 días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso].

10 Tabla 81: Resultado secundario #25

|                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tipo de medición</b>           | Secundaria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Título de la medición</b>      | PK50 - Eliminación de VWF:Ag                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Descripción de la medición</b> | Eliminación (CL) del antígeno del factor de von Willebrand (VWF:Ag) después de la infusión de 50 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCO rVWF) administrados junto con 38.5 UI/kg del Factor VIII recombinante (rFVIII) (relación de 1.3:1±0.2) [rVWF:rFVIII], o 50 UI/kg de VWF:RCO rVWF administrados junto con solución salina (placebo) [rVWF] para los participantes en los grupos de PK50 (Grupo 1 y Grupo 2). El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría. |
| <b>Período de tiempo</b>          | Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante 28 ± 3 días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso.                                                                                                                                                                                                                                                                          |

15 Tabla 82: Grupos de información

|                       | <b>Descripción</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Grupos de PK50</b> | Comprende a los participantes que se sometieron a análisis de PK del producto del estudio (50 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante (rVWF) administrado junto con 38.5 UI/kg del Factor VIII recombinante (rFVIII) [rVWF:rFVIII] o 50 UI/kg de rVWF administrado junto con solución salina [rVWF]), es decir, un total de los participantes del Grupo 1 [PK50+Tratamiento] y el Grupo 2 [PK50 solo]. Los participantes en los grupos de PK50 han recibido al menos una infusión de PK y han proporcionado datos adecuados para el análisis de PK. Solo se incluyen los datos de PK de los grupos de PK50. |

Tabla 83: Valores medidos

#### Grupos de PK50

Participantes analizados

16

#### PK50 - Eliminación de VWF:Ag

[Unidades: dL/kg/horas]

Mediana (Intervalo de confianza al 95%)

rVWF:rFVIII [N=16] 0.015 (0.013 a 0.018)

rVWF [N=14] 0.015 (0.013 a 0.018)

20 No se proporcionan análisis estadísticos para PK50 - Eliminación de VWF:Ag

Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #26

25 27. Secundario: PK50 - Recuperación gradual de VWF:Ag [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante 28 ± 3 días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso].

Tabla 84: Resultado secundario #26

|                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tipo de medición</b>           | Secundaria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Título de la medición</b>      | PK50 - Recuperación gradual de VWF:Ag                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Descripción de la medición</b> | Recuperación gradual (IR) para la concentración máxima en plasma del antígeno del factor de von Willebrand (VWF:Ag) después de la infusión de 50 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCO rVWF) administrados junto con 38.5 UI/kg del Factor VIII recombinante (rFVIII) (relación de 1.3:1±0.2) [rVWF:rFVIII], o 50 UI/kg de VWF:RCO rVWF administrados junto con solución salina (placebo) [rVWF] para los participantes en los grupos de PK50 (Grupo 1 y Grupo 2). El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría. |
| <b>Período de tiempo</b>          | Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante 28 ± 3 días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

5 Tabla 85: Grupos de información

|                       | <b>Descripción</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Grupos de PK50</b> | Comprende a los participantes que se sometieron a análisis de PK del producto del estudio (50 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante (rVWF) administrado junto con 38.5 UI/kg del Factor VIII recombinante (rFVIII) [rVWF:rFVIII] o 50 UI/kg de rVWF administrado junto con solución salina [rVWF]), es decir, un total de los participantes del Grupo 1 [PK50+Tratamiento] y el Grupo 2 [PK50 solo]. Los participantes en los grupos de PK50 han recibido al menos una infusión de PK y han proporcionado datos adecuados para el análisis de PK. Solo se incluyen los datos de PK de los grupos de PK50. |

Tabla 86: Valores medidos

| <b>Grupos de PK50</b>                        |                        |
|----------------------------------------------|------------------------|
| <b>Participantes analizados</b>              |                        |
| <b>PK50 - Recuperación gradual de VWF:Ag</b> |                        |
| Unidades: (U/dL)/(U VWF: RCo/kg)]            |                        |
| Mediana (Intervalo de confianza al 95%)      |                        |
| <b>rVWF:rFVIII [N=16]</b>                    | <b>2.3 (2.0 a 2.5)</b> |
| <b>rVWF [N=14]</b>                           | <b>2.2 (1.9 a 2.5)</b> |

- 10 10 No se proporcionan análisis estadísticos para PK50 - Recuperación gradual de VWF:Ag
- Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #27
- 15 15 28. Secundario: PK50 - Semivida de la fase de eliminación de VWF:Ag [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante 28 ± 3 días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso].
- 20 20 Tabla 87: Resultado secundario #27

|                              |                                                     |
|------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <b>Tipo de medición</b>      | Secundaria                                          |
| <b>Título de la medición</b> | PK50 - Semivida de la fase de eliminación de VWF:Ag |

|                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Descripción de la medición</b> | Semivida de la fase de eliminación (T1/2) del antígeno del factor de von Willebrand (VWF:Ag) después de la infusión de 50 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCO rVWF) administrados junto con 38.5 UI/kg del Factor VIII recombinante (rFVIII) (relación de 1.3:1±0.2) [rVWF:rFVIII], o 50 UI/kg de VWF:RCO rVWF administrados junto con solución salina (placebo) [rVWF] para los participantes en los grupos de PK50 (Grupo 1 y Grupo 2). El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría. |
| <b>Período de tiempo</b>          | Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante 28 ± 3 días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso.                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

Tabla 88: Grupos de información

|                       | <b>Descripción</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Grupos de PK50</b> | Comprende a los participantes que se sometieron a análisis de PK del producto del estudio (50 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante (rVWF) administrado junto con 38.5 UI/kg del Factor VIII recombinante (rFVIII) [rVWF:rFVIII] o 50 UI/kg de rVWF administrado junto con solución salina [rVWF]), es decir, un total de los participantes del Grupo 1 [PK50+Tratamiento] y el Grupo 2 [PK50 solo]. Los participantes en los grupos de PK50 han recibido al menos una infusión de PK y han proporcionado datos adecuados para el análisis de PK. Solo se incluyen los datos de PK de los grupos de PK50. |

5 Tabla 89: Valores medidos

| <b>Grupos de PK50</b>                                      |                           |
|------------------------------------------------------------|---------------------------|
| <b>Participantes analizados</b>                            | <b>16</b>                 |
| <b>PK50 - Semivida de la fase de eliminación de VWF:Ag</b> |                           |
| [Unidades: Horas]                                          |                           |
| Mediana (Intervalo de confianza al 95%)                    |                           |
| <b>rVWF:rFVIII [N=16]</b>                                  | <b>21.8 (19.5 a 27.2)</b> |
| <b>rVWF [N=14]</b>                                         | <b>25.2 (21.9 a 30.3)</b> |

No se proporcionan análisis estadísticos para PK50 - Semivida de la fase de eliminación de VWF:Ag

10 Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #28

29. Secundario: PK50 - Volumen de distribución en estado estacionario de VWF:Ag [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante 28 ± 3 días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso].

15 Tabla 90: Resultado secundario #28

|                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tipo de medición</b>           | Secundaria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Título de la medición</b>      | PK50 - Volumen de distribución en estado estacionario de VWF:Ag                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Descripción de la medición</b> | Volumen de distribución en estado estacionario (Vss) del antígeno del factor de von Willebrand (VWF:Ag) después de la infusión de 50 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCO rVWF) administrados junto con 38.5 UI/kg del Factor VIII recombinante (rFVIII) (relación de 1.3:1±0.2) [rVWF:rFVIII], o 50 UI/kg de VWF:RCO rVWF administrados junto con solución salina (placebo) [rVWF] para los participantes en los grupos de PK50 (Grupo 1 y Grupo 2). El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría. |

|                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Período de tiempo</b> | Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante $28 \pm 3$ días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso. |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Tabla 91: Grupos de información

|                       | <b>Descripción</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Grupos de PK50</b> | Comprende a los participantes que se sometieron a análisis de PK del producto del estudio (50 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante (rVWF) administrado junto con 38.5 UI/kg del Factor VIII recombinante (rFVIII) [rVWF:rFVIII] o 50 UI/kg de rVWF administrado junto con solución salina [rVWF]), es decir, un total de los participantes del Grupo 1 [PK50+Tratamiento] y el Grupo 2 [PK50 solo]. Los participantes en los grupos de PK50 han recibido al menos una infusión de PK y han proporcionado datos adecuados para el análisis de PK. Solo se incluyen los datos de PK de los grupos de PK50. |

5 Tabla 92: Valores medidos

| <b>Grupos de PK50</b>                                                  |                           |
|------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| <b>Participantes analizados</b>                                        | <b>16</b>                 |
| <b>PK50 - Volumen de distribución en estado estacionario de VWF:Ag</b> |                           |
| [Unidades: dL/kg]                                                      |                           |
| Mediana (Intervalo de confianza al 95%)                                |                           |
| <b>rVWF:rFVIII [N=16]</b>                                              | <b>0.50 (0.45 a 0.56)</b> |
| <b>rVWF [N=14]</b>                                                     | <b>0.49 (0.45 a 0.58)</b> |

No se proporcionan análisis estadísticos para PK50 - Volumen de distribución en estado estacionario de VWF:Ag

10 Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #29

30. Secundario: PK50 - Área bajo la curva de concentración en plasma/Tiempo desde el momento 0 a infinito (AUC<sub>0-∞</sub>/Dosis) de VWF:CB [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante  $28 \pm 3$  días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso].

15 Tabla 93: Resultado secundario #30

|                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tipo de medición</b>                          | Secundaria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Título de la medición</b>                     | PK50 - Área bajo la curva de concentración en plasma/Tiempo desde el momento 0 a infinito (AUC <sub>0-∞</sub> /Dosis) de VWF:CB                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Descripción de la medición</b>                | Área bajo la curva (AUC) de concentración en plasma desde el momento 0 a infinito de la unión al colágeno del factor de von Willebrand (VWF:CB) después de la infusión de 50 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCO rVWF) administrados junto con 38.5 UI/kg del Factor VIII recombinante (rFVIII) (relación de 1.3:1 $\pm$ 0.2) [rVWF:rFVIII], o 50 UI/kg de VWF:RCO rVWF administrados junto con solución salina (placebo) [rVWF] para los participantes en los grupos de PK50 (Grupo 1 y Grupo 2). El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría. |
| <b>Período de tiempo</b>                         | Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante $28 \pm 3$ días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Evaluación PK para tanto infusiones como lavado. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

20

Tabla 94: Grupos de información

| <b>Descripción</b>    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Grupos de PK50</b> | Comprende a los participantes que se sometieron a análisis de PK del producto del estudio (50 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante (rVWF) administrado junto con 38.5 UI/kg del Factor VIII recombinante (rFVIII) [rVWF:rFVIII] o 50 UI/kg de rVWF administrado junto con solución salina [rVWF]), es decir, un total de los participantes del Grupo 1 [PK50+Tratamiento] y el Grupo 2 [PK50 solo]. Los participantes en los grupos de PK50 han recibido al menos una infusión de PK y han proporcionado datos adecuados para el análisis de PK. Solo se incluyen los datos de PK de los grupos de PK50. |

Tabla 95: Valores medidos

| <b>Grupos de PK50</b>                                                                                                     |                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| <b>Participantes analizados</b>                                                                                           | <b>16</b>                 |
| <b>PK50 - Área bajo la curva de concentración en plasma/Tiempo desde el momento 0 a infinito (AUC0-∞/Dosis) de VWF:CB</b> |                           |
| [Unidades: (horas*U/dL)/(U VWF: RCo/kg)]                                                                                  |                           |
| Mediana (Intervalo de confianza al 95%)                                                                                   |                           |
| <b>rVWF:rFVIII [N=16]</b>                                                                                                 | <b>80.1 (68.4 a 95.0)</b> |
| <b>rVWF [N=14]</b>                                                                                                        | <b>81.3 (71.2 a 99.8)</b> |

- 5 No se proporcionan análisis estadísticos para PK50 - Área bajo la curva de concentración en plasma/Tiempo desde el momento 0 a infinito (AUC0-∞/Dosis) de VWF:CB
- 10 Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #30
- 10 31. Secundario: PK50 - Área bajo la curva de concentración en plasma/Tiempo desde el momento 0 hasta las 96 horas (AUC0-96h/Dosis) de VWF:CB [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante 28 ± 3 días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso].
- 15

Tabla 96: Resultado secundario #30

|                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tipo de medición</b>           | Secundaria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Título de la medición</b>      | PK50 - Área bajo la curva de concentración en plasma/Tiempo desde el momento 0 hasta las 96 horas (AUC0-96h/Dosis) de VWF:CB                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Descripción de la medición</b> | Área bajo la curva (AUC) de concentración en plasma desde el momento 0 hasta las 96 horas de la unión al colágeno del factor de von Willebrand (VWF:CB) después de la infusión de 50 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCo rVWF) administrados junto con 38.5 UI/kg del Factor VIII recombinante (rFVIII) (relación de 1.3:1±0.2) [rVWF:rFVIII], o 50 UI/kg de VWF:RCo rVWF administrados junto con solución salina (placebo) [rVWF] para los participantes en los grupos de PK50 (Grupo 1 y Grupo 2). El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría. |
| <b>Período de tiempo</b>          | Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante 28 ± 3 días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

- 20 Tabla 97: Grupos de información

| <b>Descripción</b> |  |
|--------------------|--|
|                    |  |

|                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Grupos de PK50</b> | Comprende a los participantes que se sometieron a análisis de PK del producto del estudio (50 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante (rVWF) administrado junto con 38.5 UI/kg del Factor VIII recombinante (rFVIII) [rVWF:rFVIII] o 50 UI/kg de rVWF administrado junto con solución salina [rVWF]), es decir, un total de los participantes del Grupo 1 [PK50+Tratamiento] y el Grupo 2 [PK50 solo]. Los participantes en los grupos de PK50 han recibido al menos una infusión de PK y han proporcionado datos adecuados para el análisis de PK. Solo se incluyen los datos de PK de los grupos de PK50. |
|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Tabla 98: Valores medidos

| <b>Grupos de PK50</b>                                                                                                               |                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| <b>Participantes analizados</b>                                                                                                     | <b>16</b>                 |
| <b>PK50 - Área bajo la curva de concentración en plasma/Tiempo desde el momento 0 hasta las 96 horas (AUC0-96h/Dosis) de VWF:CB</b> |                           |
| [Unidades: (horas*U/dL)/(U VWF: RCo/kg)]                                                                                            |                           |
| Mediana (Intervalo de confianza al 95%)                                                                                             |                           |
| <b>rVWF:rFVIII [N=16]</b>                                                                                                           | <b>78.7 (66.5 a 90.5)</b> |
| <b>rVWF [N=14]</b>                                                                                                                  | <b>75.1 (69.2 a 97.0)</b> |

- 5 No se proporcionan análisis estadísticos para PK50 - Área bajo la curva de concentración en plasma/Tiempo desde el momento 0 hasta las 96 horas (AUC0-96h/Dosis) de VWF:CB

Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #31

- 10 32. Secundario: PK50 - Tiempo de residencia promedio de VWF:CB [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante 28 ± 3 días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso].
- 15 Tabla 99: Resultado secundario #31

| <b>Tipo de medición</b>           | Secundaria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Título de la medición</b>      | PK50 - Tiempo de residencia promedio de VWF:CB                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Descripción de la medición</b> | Tiempo de residencia promedio (MRT) de la unión al colágeno del factor de von Willebrand (VWF:CB) después de la infusión de 50 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCo rVWF) administrados junto con 38.5 UI/kg del Factor VIII recombinante (rFVIII) (relación de 1.3:1±0.2) [rVWF:rFVIII], o 50 UI/kg de VWF:RCo rVWF administrados junto con solución salina (placebo) [rVWF] para los participantes en los grupos de PK50 (Grupo 1 y Grupo 2). El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría. |
| <b>Período de tiempo</b>          | Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante 28 ± 3 días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso.                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

Tabla 100: Grupos de información

|                       | <b>Descripción</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Grupos de PK50</b> | Comprende a los participantes que se sometieron a análisis de PK del producto del estudio (50 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante (rVWF) administrado junto con 38.5 UI/kg del Factor VIII recombinante (rFVIII) [rVWF:rFVIII] o 50 UI/kg de rVWF administrado junto con solución salina [rVWF]), es decir, un total de los participantes del Grupo 1 [PK50+Tratamiento] y el Grupo 2 [PK50 solo]. Los participantes en los grupos de PK50 han recibido al menos una infusión de PK y han proporcionado datos adecuados para el análisis de PK. Solo se incluyen los datos de PK de los grupos de PK50. |

Tabla 101: Valores medidos

| Grupos de PK50                                        |                           |
|-------------------------------------------------------|---------------------------|
| <b>Participantes analizados</b>                       | 16                        |
| <b>PK50 - Tiempo de residencia promedio de VWF:CB</b> |                           |
| [Unidades: Horas]                                     |                           |
| Mediana (Intervalo de confianza al 95%)               |                           |
| <b>rVWF:rFVIII [N=16]</b>                             | <b>27.5 (22.7 a 32.1)</b> |
| <b>rVWF [N=14]</b>                                    | <b>26.1 (25.1 a 33.2)</b> |

No se proporcionan análisis estadísticos para PK50 - Tiempo de residencia promedio de VWF:CB

Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #32

- 5 33. Secundario: PK50 - Eliminación de VWF:CB [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante 28 ± 3 días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso].

10 Tabla 102: Resultado secundario #32

|                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tipo de medición</b>           | Secundaria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Título de la medición</b>      | PK50 - Eliminación de VWF:CB                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Descripción de la medición</b> | Eliminación (CL) de la unión al colágeno del factor de von Willebrand (VWF:CB) después de la infusión de 50 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCo rVWF) administrados junto con 38.5 UI/kg del Factor VIII recombinante (rFVIII) (relación de 1.3:1±0.2) [rVWF:rFVIII], o 50 UI/kg de VWF:RCo rVWF administrados junto con solución salina (placebo) [rVWF] para los participantes en los grupos de PK50 (Grupo 1 y Grupo 2). El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría. |
| <b>Período de tiempo</b>          | Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante 28 ± 3 días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso.                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

15 Tabla 103: Grupos de información

|                       | Descripción                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Grupos de PK50</b> | Comprende a los participantes que se sometieron a análisis de PK del producto del estudio (50 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante (rVWF) administrado junto con 38.5 UI/kg del Factor VIII recombinante (rFVIII) [rVWF:rFVIII] o 50 UI/kg de rVWF administrado junto con solución salina [rVWF]), es decir, un total de los participantes del Grupo 1 [PK50+Tratamiento] y el Grupo 2 [PK50 solo]. Los participantes en los grupos de PK50 han recibido al menos una infusión de PK y han proporcionado datos adecuados para el análisis de PK. Solo se incluyen los datos de PK de los grupos de PK50. |

Tabla 104: Valores medidos

| Grupos de PK50                          |                              |
|-----------------------------------------|------------------------------|
| <b>Participantes analizados</b>         | 16                           |
| <b>PK50 - Eliminación de VWF:CB</b>     |                              |
| [Unidades: dL/kg/horas]                 |                              |
| Mediana (Intervalo de confianza al 95%) |                              |
| <b>rVWF:rFVIII [N=16]</b>               | <b>0.012 (0.011 a 0.015)</b> |
| <b>rVWF [N=14]</b>                      | <b>0.012 (0.011 a 0.015)</b> |

- 20 No se proporcionan análisis estadísticos para PK50 - Eliminación de VWF:CB

Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #33

5 34. Secundario: PK50 - Recuperación gradual de VWF:CB [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante 28 ± 3 días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso].

10 Tabla 105: Resultado secundario #33

|                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tipo de medición</b>           | Secundaria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Título de la medición</b>      | PK50 - Recuperación gradual de VWF:CB                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Descripción de la medición</b> | Recuperación gradual (IR) para la concentración máxima en plasma de la unión al colágeno del factor de von Willebrand (VWF:CB) después de la infusión de 50 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCO rVWF) administrados junto con 38.5 UI/kg del Factor VIII recombinante (rFVIII) (relación de 1.3:1±0.2) [rVWF:rFVIII], o 50 UI/kg de VWF:RCO rVWF administrados junto con solución salina (placebo) [rVWF] para los participantes en los grupos de PK50 (Grupo 1 y Grupo 2). El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría. |
| <b>Período de tiempo</b>          | Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante 28 ± 3 días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

11 Tabla 106: Grupos de información

|                       | <b>Descripción</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Grupos de PK50</b> | Comprende a los participantes que se sometieron a análisis de PK del producto del estudio (50 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante (rVWF) administrado junto con 38.5 UI/kg del Factor VIII recombinante (rFVIII) [rVWF:rFVIII] o 50 UI/kg de rVWF administrado junto con solución salina [rVWF]), es decir, un total de los participantes del Grupo 1 [PK50+Tratamiento] y el Grupo 2 [PK50 solo]. Los participantes en los grupos de PK50 han recibido al menos una infusión de PK y han proporcionado datos adecuados para el análisis de PK. Solo se incluyen los datos de PK de los grupos de PK50. |

12 Tabla 107: Valores medidos

| <b>Grupos de PK50</b>                        |                        |
|----------------------------------------------|------------------------|
| <b>Participantes analizados</b>              | 16                     |
| <b>PK50 - Recuperación gradual de VWF:CB</b> |                        |
| [Unidades: (U/dL)/(U VWF: RCo/kg)]           |                        |
| Mediana (Intervalo de confianza al 95%)      |                        |
| <b>rVWF:rFVIII [N=16]</b>                    | <b>3.4 (3.0 a 3.7)</b> |
| <b>rVWF [N=14]</b>                           | <b>3.2 (2.8 a 3.7)</b> |

13 No se proporcionan análisis estadísticos para PK50 - Recuperación gradual de VWF:CB

14 Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #34

15 35. Secundario: PK50 - Semivida de la fase de eliminación de VWF:CB [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante 28 ± 3 días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso].

16 Tabla 108: Resultado secundario #34

|                                   |                                                                                                                                                |
|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tipo de medición</b>           | Secundaria                                                                                                                                     |
| <b>Título de la medición</b>      | PK50 - Semivida de la fase de eliminación de VWF:CB                                                                                            |
| <b>Descripción de la medición</b> | Semivida de la fase de eliminación (T1/2) de la unión al colágeno del factor de von Willebrand (VWF:CB) después de la infusión de 50 UI/kg del |

|                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                          | factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCO rVWF) administrados junto con 38.5 UI/kg del Factor VIII recombinante (rFVIII) (relación de 1.3:1±0.2) [rVWF:rFVIII], o 50 UI/kg de VWF:RCO rVWF administrados junto con solución salina (placebo) [rVWF] para los participantes en los grupos de PK50 (Grupo 1 y Grupo 2). El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría. |
| <b>Período de tiempo</b> | Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante 28 ± 3 días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusions y el descanso.                                                                                                                                                                |

Tabla 109: Grupos de información

|                       | <b>Descripción</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Grupos de PK50</b> | Comprende a los participantes que se sometieron a análisis de PK del producto del estudio (50 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante (rVWF) administrado junto con 38.5 UI/kg del Factor VIII recombinante (rFVIII) [rVWF:rFVIII] o 50 UI/kg de rVWF administrado junto con solución salina [rVWF]), es decir, un total de los participantes del Grupo 1 [PK50+Tratamiento] y el Grupo 2 [PK50 solo]. Los participantes en los grupos de PK50 han recibido al menos una infusión de PK y han proporcionado datos adecuados para el análisis de PK. Solo se incluyen los datos de PK de los grupos de PK50. |

5 Tabla 110: Valores medidos

| <b>Grupos de PK50</b>                                      |                           |
|------------------------------------------------------------|---------------------------|
| <b>Participantes analizados</b>                            | <b>16</b>                 |
| <b>PK50 - Semivida de la fase de eliminación de VWF:CB</b> |                           |
| [Unidades: Horas]                                          |                           |
| Mediana (Intervalo de confianza al 95%)                    |                           |
| <b>rVWF:rFVIII [N=16]</b>                                  | <b>19.3 (14.9 a 23.4)</b> |
| <b>rVWF [N=14]</b>                                         | <b>18.3 (17.4 a 24.8)</b> |

No se proporcionan análisis estadísticos para PK50 - Semivida de la fase de eliminación de VWF:CB

10 Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #35

36. Secundario: PK50 - Volumen de distribución en estado estacionario de VWF:CB [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante 28 ± 3 días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusions y el descanso].

15

Tabla 111: Resultado secundario #35

|                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tipo de medición</b>           | Secundaria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Título de la medición</b>      | PK50 - Volumen de distribución en estado estacionario de VWF:CB                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Descripción de la medición</b> | Volumen de distribución en estado estacionario (Vss) de la unión al colágeno del factor de von Willebrand (VWF:CB) después de la infusión de 50 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCO rVWF) administrados junto con 38.5 UI/kg del Factor VIII recombinante (rFVIII) (relación de 1.3:1±0.2) [rVWF:rFVIII], o 50 UI/kg de VWF:RCO rVWF administrados junto con solución salina (placebo) [rVWF] para los participantes en los grupos de PK50 (Grupo 1 y Grupo 2). El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría. |

|                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Período de tiempo</b> | Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante $28 \pm 3$ días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso. |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Tabla 112: Grupos de información

|                       | <b>Descripción</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Grupos de PK50</b> | Comprende a los participantes que se sometieron a análisis de PK del producto del estudio (50 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante (rVWF) administrado junto con 38.5 UI/kg del Factor VIII recombinante (rFVIII) [rVWF:rFVIII] o 50 UI/kg de rVWF administrado junto con solución salina [rVWF]), es decir, un total de los participantes del Grupo 1 [PK50+Tratamiento] y el Grupo 2 [PK50 solo]. Los participantes en los grupos de PK50 han recibido al menos una infusión de PK y han proporcionado datos adecuados para el análisis de PK. Solo se incluyen los datos de PK de los grupos de PK50. |

5 Tabla 113: Valores medidos

| <b>Grupos de PK50</b>                                                  |                           |
|------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| <b>Participantes analizados</b>                                        | <b>16</b>                 |
| <b>PK50 - Volumen de distribución en estado estacionario de VWF:CB</b> |                           |
| [Unidades: dL/kg]                                                      |                           |
| Mediana (Intervalo de confianza al 95%)                                |                           |
| <b>rVWF:rFVIII [N=16]</b>                                              | <b>0.35 0.31 a 0.40)</b>  |
| <b>rVWF [N=14]</b>                                                     | <b>0.36 (0.28 a 0.42)</b> |

No se proporcionan análisis estadísticos para PK50 - Volumen de distribución en estado estacionario de VWF:CB

10 Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #36

37. Secundario: PK50 - Área bajo la curva de concentración en plasma/Tiempo desde el momento 0 a infinito (AUC $0-\infty$ /Dosis) de FVIII:C [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante  $28 \pm 3$  días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso].

Tabla 114: Resultado secundario #36

|                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tipo de medición</b>           | Secundaria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Título de la medición</b>      | PK50 - Área bajo la curva de concentración en plasma/Tiempo desde el momento 0 a infinito (AUC $0-\infty$ /Dosis) de FVIII:C                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Descripción de la medición</b> | Área bajo la curva (AUC) de concentración en plasma desde el momento 0 a infinito de la actividad del Factor VIII (FVIII:C) después de la infusión de 50 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCO rVWF) administrados junto con 38.5 UI/kg del Factor VIII recombinante (rFVIII) (relación de $1.3:1 \pm 0.2$ ) [rVWF:rFVIII], o 50 UI/kg de VWF:RCO rVWF administrados junto con solución salina (placebo) [rVWF] para los participantes en los grupos de PK50 (Grupo 1 y Grupo 2). El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría. |
| <b>Período de tiempo</b>          | Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante $28 \pm 3$ días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

20

Tabla 115: Grupos de información

|  | <b>Descripción</b> |
|--|--------------------|
|--|--------------------|

|                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Grupos de PK50</b> | Comprende a los participantes que se sometieron a análisis de PK del producto del estudio (50 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante (rVWF) administrado junto con 38.5 UI/kg del Factor VIII recombinante (rFVIII) [rVWF:rFVIII] o 50 UI/kg de rVWF administrado junto con solución salina [rVWF]), es decir, un total de los participantes del Grupo 1 [PK50+Tratamiento] y el Grupo 2 [PK50 solo]. Los participantes en los grupos de PK50 han recibido al menos una infusión de PK y han proporcionado datos adecuados para el análisis de PK. Solo se incluyen los datos de PK de los grupos de PK50. |
|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Tabla 116: Valores medidos

**Grupos de PK50 16****Participantes analizados****PK50 - Área bajo la curva de concentración en plasma/Tiempo desde el momento 0 a infinito (AU<sub>0-∞</sub>/Dosis) de FVIII:C**

[Unidades: horas\*U/dL]/(U VWF: RCo/kg)]

Mediana (Intervalo de confianza al 95%)

|                           |                              |
|---------------------------|------------------------------|
| <b>rVWF:rFVIII [N=16]</b> | <b>145.4 (118.8 a 189.5)</b> |
| <b>rVWF [N=14]</b>        | <b>113.0 (93.0 a 167.4)</b>  |

- 5 No se proporcionan análisis estadísticos para PK50 - Área bajo la curva de concentración en plasma/Tiempo desde el momento 0 a infinito (AU<sub>0-∞</sub>/Dosis) de FVIII:C

Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #37

- 10 38. Secundario: PK50 - Área bajo la curva de concentración en plasma/Tiempo desde el momento 0 hasta las 96 horas (AU<sub>0-96h</sub>/Dosis) de FVIII:C [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante 28 ± 3 días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso].

15

Tabla 116: Resultado secundario #37

|                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tipo de medición</b>           | Secundaria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Título de la medición</b>      | PK50 - Área bajo la curva de concentración en plasma/Tiempo desde el momento 0 hasta las 96 horas (AU <sub>0-96h</sub> /Dosis) de FVIII:C                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Descripción de la medición</b> | Área bajo la curva (AUC) de concentración en plasma desde el momento 0 hasta las 96 horas de la actividad del Factor VIII (FVIII:C) después de la infusión de 50 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCo rVWF) administrados junto con 38.5 UI/kg del Factor VIII recombinante (rFVIII) (relación de 1.3:1±0.2) [rVWF:rFVIII], o 50 UI/kg de VWF:RCo rVWF administrados junto con solución salina (placebo) [rVWF] para los participantes en los grupos de PK50 (Grupo 1 y Grupo 2). El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría. |
| <b>Período de tiempo</b>          | Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante 28 ± 3 días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

Tabla 117: Grupos de información

20

|                       | <b>Descripción</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Grupos de PK50</b> | Comprende a los participantes que se sometieron a análisis de PK del producto del estudio (50 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante (rVWF) administrado junto con 38.5 UI/kg del Factor VIII recombinante (rFVIII) [rVWF:rFVIII] o 50 UI/kg de rVWF administrado junto con solución salina [rVWF]), es decir, un total de los participantes del Grupo 1 [PK50+Tratamiento] y el Grupo 2 [PK50 solo]. Los participantes en los grupos de PK50 han recibido al menos una infusión de PK y han proporcionado datos adecuados para el análisis de PK. Solo se incluyen los datos de PK de los grupos de PK50. |

Tabla 118: Valores medidos

**Grupos de PK50****Participantes analizados****16****PK50 - Área bajo la curva de concentración en plasma/Tiempo desde el momento 0 hasta las96 horas (AUC0-96h/Dosis) de FVIII:C**

[Unidades: horas\*U/dL)/(U VWF: RCo/kg)]

Mediana (Intervalo de confianza al 95%)

**rVWF:rFVIII [N=16]**  
**rVWF [N=14]****127.8 (112.3 a 145.1)**  
**101.8 (74.4 a 124.4)**

No se proporcionan análisis estadísticos para PK50 - Área bajo la curva de concentración en plasma/Tiempo desde el momento 0 hasta las 96 horas (AUC0-96h/Dosis) de FVIII:C

5

Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #38

39. Secundario: PK50 - Tiempo de residencia promedio de FVIII:C [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante 28 ± 3 días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso].

Tabla 119: Resultado secundario #38

|                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tipo de medición</b>           | Secundaria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Título de la medición</b>      | PK50 - Tiempo de residencia promedio de FVIII:C                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Descripción de la medición</b> | Tiempo de residencia promedio (MRT) de la actividad del Factor VIII (FVIII:C) después de la infusión de 50 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCo rVWF) administrados junto con 38.5 UI/kg del Factor VIII recombinante (rFVIII) (relación de 1.3:1±0.2) [rVWF:rFVIII] para los participantes en los grupos de PK50 (Grupo 1 y Grupo 2). |
| <b>Período de tiempo</b>          | Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante 28 ± 3 días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso.                                                                                |

15

Tabla 120: Grupos de información

|                       | <b>Descripción</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Grupos de PK50</b> | Comprende a los participantes que se sometieron a análisis de PK del producto del estudio (50 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante (rVWF) administrado junto con 38.5 UI/kg del Factor VIII recombinante (rFVIII) [rVWF:rFVIII] o 50 UI/kg de rVWF administrado junto con solución salina [rVWF]), es decir, un total de los participantes del Grupo 1 [PK50+Tratamiento] y el Grupo 2 [PK50 solo]. Los participantes en los grupos de PK50 han recibido al menos una infusión de PK y han proporcionado datos adecuados para el análisis de PK. Solo se incluyen los datos de PK de los grupos de PK50. |

Tabla 121: Valores medidos

20

**Grupos de PK50****Participantes analizados****16****PK50 - Tiempo de residencia promedio de FVIII:C**

[Unidades: Horas]

**44.0 (38.0 a 75.0)**

Mediana (Intervalo de confianza al 95%)

No se proporcionan análisis estadísticos para PK50 - Tiempo de residencia promedio de FVIII:C

Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #39

25

40. Secundario: PK50 - Eliminación de FVIII:C [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de

evaluación de PK durante  $28 \pm 3$  días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso].

Tabla 122: Resultado secundario #39

5

|                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tipo de medición</b>           | Secundaria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Título de la medición</b>      | PK50 - Eliminación de FVIII:C                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Descripción de la medición</b> | Eliminación (CL) de la actividad del Factor VIII (FVIII:C) después de la infusión de 50 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCO rVWF) administrados junto con 38.5 UI/kg del Factor VIII recombinante (rFVIII) (relación de $1.3:1 \pm 0.2$ ) [rVWF:rFVIII] para los participantes en los grupos de PK50 (Grupo 1 y Grupo 2). |
| <b>Período de tiempo</b>          | Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante $28 \pm 3$ días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso.                                                                |

Tabla 123: Grupos de información

|                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Grupos de PK50</b> | <b>Descripción</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                       | Comprende a los participantes que se sometieron a análisis de PK del producto del estudio (50 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante (rVWF) administrado junto con 38.5 UI/kg del Factor VIII recombinante (rFVIII) [rVWF:rFVIII] o 50 UI/kg de rVWF administrado junto con solución salina [rVWF]), es decir, un total de los participantes del Grupo 1 [PK50+Tratamiento] y el Grupo 2 [PK50 solo]. Los participantes en los grupos de PK50 han recibido al menos una infusión de PK y han proporcionado datos adecuados para el análisis de PK. Solo se incluyen los datos de PK de los grupos de PK50. |

10 Tabla 124: Valores medidos

| <b>Grupos de PK50</b>                   |                       |
|-----------------------------------------|-----------------------|
| <b>Participantes analizados</b>         | 16                    |
| <b>PK50 - Eliminación de FVIII:C</b>    |                       |
| [Unidades: dL/kg/horas]                 | 0.007 (0.006 a 0.009) |
| Mediana (Intervalo de confianza al 95%) |                       |

No se proporcionan análisis estadísticos para PK50 - Eliminación de FVIII:C

15 Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #40

41. Secundario: PK50 - Recuperación gradual de FVIII:C [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante  $28 \pm 3$  días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso].

20

Tabla 125: Resultado secundario #40

|                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tipo de medición</b>           | Secundaria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Título de la medición</b>      | PK50 - Recuperación gradual de FVIII:C                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Descripción de la medición</b> | Recuperación gradual (IR) para la concentración máxima en plasma de la actividad del Factor VIII (FVIII:C) después de la infusión de 50 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCO rVWF) administrados junto con 38.5 UI/kg del Factor VIII recombinante (rFVIII) (relación de $1.3:1 \pm 0.2$ ) [rVWF:rFVIII] para los participantes en los grupos de PK50 (Grupo 1 y Grupo 2). |
| <b>Período de tiempo</b>          | Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante $28 \pm 3$ días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso.                                                                                                                |

Tabla 126: Grupos de información

|                                 | <b>Descripción</b>          |
|---------------------------------|-----------------------------|
| <b>grupo de estudio general</b> | No se ingresó ningún texto. |

5 Tabla 127: Valores medidos

| <b>Grupo de estudio general</b>               |                        |
|-----------------------------------------------|------------------------|
| <b>Participantes analizados</b>               | <b>16</b>              |
| <b>PK50 - Recuperación gradual de FVIII:C</b> |                        |
| [Unidades: (U/dL)/(U VWF: RCo/kg)]            | <b>2.3 (1.9 a 2.7)</b> |
| Mediana (Intervalo de confianza al 95%)       |                        |

No se proporcionan análisis estadísticos para PK50 - Recuperación gradual de FVIII:C

10 Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #41

42. Secundario: PK50 - Semivida de la fase de eliminación de FVIII:C [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante  $28 \pm 3$  días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso].

15 Tabla 128: Resultado secundario #41

|                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tipo de medición</b>           | Secundaria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Título de la medición</b>      | PK50 - Semivida de la fase de eliminación de FVIII:C                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Descripción de la medición</b> | Semivida de la fase de eliminación (T1/2) de la actividad del Factor VIII (FVIII:C) después de la infusión de 50 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCo rVWF) administrados junto con 38.5 UI/kg del Factor VIII recombinante (rFVIII) (relación de 1.3:1 $\pm$ 0.2) [rVWF:rFVIII] para los participantes en los grupos de PK50 (Grupo 1 y Grupo 2). |
| <b>Período de tiempo</b>          | Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante $28 \pm 3$ días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso.                                                                                        |

20 Tabla 129: Grupos de información

|                       | <b>Descripción</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Grupos de PK50</b> | Comprende a los participantes que se sometieron a análisis de PK del producto del estudio (50 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante (rVWF) administrado junto con 38.5 UI/kg del Factor VIII recombinante (rFVIII) [rVWF:rFVIII] o 50 UI/kg de rVWF administrado junto con solución salina [rVWF]), es decir, un total de los participantes del Grupo 1 [PK50+Tratamiento] y el Grupo 2 [PK50 solo]. Los participantes en los grupos de PK50 han recibido al menos una infusión de PK y han proporcionado datos adecuados para el análisis de PK. Solo se incluyen los datos de PK de los grupos de PK50. |

25 Tabla 130: Valores medidos

| <b>Grupos de PK50</b>                                       |                           |
|-------------------------------------------------------------|---------------------------|
| <b>Participantes analizados</b>                             | <b>16</b>                 |
| <b>PK50 - Semivida de la fase de eliminación de FVIII:C</b> |                           |
| [Unidades: Horas]                                           | <b>24.8 (20.1 a 50.5)</b> |
| Mediana (Intervalo de confianza al 95%)                     |                           |

No se proporcionan análisis estadísticos para PK50 - Semivida de la fase de eliminación de FVIII:C

Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #42

43. Secundario: PK50 - Volumen de distribución en estado estacionario de FVIII:C [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante 28 ± 3 días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso].

Tabla 131: Resultado secundario #42

|                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tipo de medición</b>           | Secundaria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Título de la medición</b>      | PK50 - Volumen de distribución en estado estacionario de FVIII:C                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Descripción de la medición</b> | Volumen de distribución en estado estacionario (Vss) de la actividad del Factor VIII (FVIII:C) después de la infusión de 50 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (rVWF:RCO) administrados junto con 38.5 UI/kg del Factor VIII recombinante (rFVIII) (relación de 1.3:1±0.2) [rVWF:rFVIII] para los participantes en los grupos de PK50 (Grupo 1 y Grupo 2). |
| <b>Período de tiempo</b>          | Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante 28 ± 3 días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso.                                                                                             |

10

Tabla 132: Grupos de información

|                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Grupos de PK50</b> | <b>Descripción</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                       | Comprende a los participantes que se sometieron a análisis de PK del producto del estudio (50 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante (rVWF) administrado junto con 38.5 UI/kg del Factor VIII recombinante (rFVIII) [rVWF:rFVIII] o 50 UI/kg de rVWF administrado junto con solución salina [rVWF]), es decir, un total de los participantes del Grupo 1 [PK50+Tratamiento] y el Grupo 2 [PK50 solo]. Los participantes en los grupos de PK50 han recibido al menos una infusión de PK y han proporcionado datos adecuados para el análisis de PK. Solo se incluyen los datos de PK de los grupos de PK50. |

Tabla 133: Valores medidos

15

#### Grupos de PK50

##### Participantes analizados

16

PK50 - Volumen de distribución en estado estacionario de FVIII:C

0.32 (0.29 a 0.44)

[Unidades: dL/kg]

Mediana (Intervalo de confianza al 95%)

No se proporcionan análisis estadísticos para PK50 - Volumen de distribución en estado estacionario de FVIII:C

Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #43

20

44. Secundario: PK80 - Área bajo la curva de concentración en plasma/Tiempo desde el momento 0 a infinito (AUC<sub>0-∞</sub>/Dosis) de VWF:RCO [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante 28 ± 3 días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso].

25

Tabla 134: Resultado secundario #43

|                              |                                                                                                                                  |
|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tipo de medición</b>      | Secundaria                                                                                                                       |
| <b>Título de la medición</b> | PK80 - Área bajo la curva de concentración en plasma/Tiempo desde el momento 0 a infinito (AUC <sub>0-∞</sub> /Dosis) de VWF:RCO |

|                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Descripción de la medición</b> | Área bajo la curva (AUC) de concentración en plasma desde el momento 0 a infinito del cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCo) después de la infusión de 80 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCo rVWF) [rVWF] para los participantes en el grupo de PK80 (participantes del Grupo 3 solo con datos de PK80). Evaluación de PK realizada en la primera infusión de 80 UI/kg de rVWF [PK1] y la segunda infusión de 80 UI/kg de rVWF después de que los participantes se fueron tratados según demanda por episodios hemorrágicos durante al menos 6 meses desde su primera infusión del producto del estudio [PK2]. El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría. |
| <b>Período de tiempo</b>          | Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante $28 \pm 3$ días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

Tabla 135: Grupos de información

|                      | <b>Descripción</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Grupo de PK80</b> | Comprende a los participantes que se sometieron a un análisis de PK del producto del estudio (80 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante [rVWF]), es decir, los participantes del Grupo 3 [PK80+Tratamiento]. Los participantes en este grupo han recibido al menos una infusión de PK y han proporcionado datos adecuados para el análisis de PK. Solo se incluyen los datos de PK en este grupo. |

5 Tabla 136: Valores medidos

**Grupo de PK80 15****Participantes analizados**

**PK80 – Área bajo la curva de concentración en plasma/Tiempo desde el momento 0 a infinito**

**(AU $\infty$ -Dosis) de VWF: RCo**

[Unidades: (horas\*U/dL)/(U VWF: RCo/kg)]

Mediana (Intervalo de confianza al 95%)

|                           |                           |
|---------------------------|---------------------------|
| <b>PK1 de rVWF [N=15]</b> | <b>36.9 (29.2 a 41.7)</b> |
| <b>PK2 de rVWF [N=13]</b> | <b>38.9 (28.1 a 43.3)</b> |

No se proporcionan análisis estadísticos para PK80 - Área bajo la curva de concentración en plasma/Tiempo desde el momento 0 a infinito (AU $\infty$ -Dosis) de VWF:RCo

10

Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #44

15

45. Secundario: PK80 - Área bajo la curva de concentración en plasma/Tiempo desde el momento 0 hasta las 96 horas (AU $0-96h$ -Dosis) de VWF:RCo [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante  $28 \pm 3$  días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso].

20

Tabla 137: Resultado secundario #44

|                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tipo de medición</b>           | Secundaria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Título de la medición</b>      | PK80 - Área bajo la curva de concentración en plasma/Tiempo desde el momento 0 hasta las 96 horas (AU $0-96h$ -Dosis) de VWF:RCo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Descripción de la medición</b> | Área bajo la curva (AUC) de concentración en plasma desde el momento 0 hasta las 96 horas del cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCo) después de la infusión de 80 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCo rVWF) [rVWF] para los participantes en el grupo de PK80 (participantes del Grupo 3 solo con datos de PK80). Evaluación de PK realizada en la primera infusión de 80 UI/kg de rVWF [PK1] y la segunda infusión de 80 UI/kg de rVWF |

|                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                          | después de que los participantes se fueron tratados según demanda por episodios hemorrágicos durante al menos 6 meses desde su primera infusión del producto del estudio [PK2]. El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría.                                      |
| <b>Período de tiempo</b> | Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante $28 \pm 3$ días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso. |

Tabla 136: Grupos de información

|                      | <b>Descripción</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Grupo de PK80</b> | Comprende a los participantes que se sometieron a un análisis de PK del producto del estudio (80 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante [rVWF]), es decir, los participantes del Grupo 3 [PK80+Tratamiento]. Los participantes en este grupo han recibido al menos una infusión de PK y han proporcionado datos adecuados para el análisis de PK. Solo se incluyen los datos de PK en este grupo. |

5 Tabla 137: Valores medidos

**Grupo de PK80 15****Participantes analizados**

**PK80 - Área bajo la curva de concentración en plasma/Tiempo desde el momento 0 hasta las 96 horas (AUC0-96h/Dosis) de VWF:RCo**  
 [Unidades: (horas\*U/dL)/(U VWF: RCo/kg)]  
 Mediana (Intervalo de confianza al 95%)

|                           |                           |
|---------------------------|---------------------------|
| <b>PK1 de rVWF [N=15]</b> | <b>35.6 (28.9 a 41.2)</b> |
| <b>PK2 de rVWF [N=13]</b> | <b>37.9 (25.9 a 41.8)</b> |

No se proporcionan análisis estadísticos para PK80 - Área bajo la curva de concentración en plasma/Tiempo desde el momento 0 hasta las 96 horas (AUC0-96h/Dosis) de VWF:RCo

10

Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #45

15

46. Secundario: PK80 - Tiempo de residencia promedio de VWF:RCo [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante  $28 \pm 3$  días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso].

Tabla 138: Resultado secundario #45

|                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tipo de medición</b>           | Secundaria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Título de la medición</b>      | PK80 - Tiempo de residencia promedio de VWF:RCo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Descripción de la medición</b> | Tiempo de residencia promedio (MRT) del cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCo) después de la infusión de 80 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCo rVWF) [rVWF] para los participantes en el grupo de PK80 (participantes del Grupo 3 solo con datos de PK80). Evaluación de PK realizada en la primera infusión de 80 UI/kg de rVWF [PK1] y la segunda infusión de 80 UI/kg de rVWF después de que los participantes se fueron tratados según demanda por episodios hemorrágicos durante al menos 6 meses desde su primera infusión del producto del estudio [PK2]. El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría. |
| <b>Período de tiempo</b>          | Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante $28 \pm 3$ días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

20

Tabla 139: Grupos de información

| <b>Descripción</b>   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Grupo de PK80</b> | Comprende a los participantes que se sometieron a un análisis de PK del producto del estudio (80 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante [rVWF]), es decir, los participantes del Grupo 3 [PK80+Tratamiento]. Los participantes en este grupo han recibido al menos una infusión de PK y han proporcionado datos adecuados para el análisis de PK. Solo se incluyen los datos de PK en este grupo. |

Tabla 140: Valores medidos

**Grupo de PK80 15****Participantes analizados****PK80 - Tiempo de residencia promedio de****VWF:RCo**

[Unidades: Horas]

Mediana (Intervalo de confianza al 95%)

PK1 de rVWF [N=15]

26.4 (20.9 a 31.1)

PK2 de rVWF [N=13]

26.4 (23.7 a 32.8)

5

No se proporcionan análisis estadísticos para PK80 - Tiempo de residencia promedio de VWF:RCo

Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #46

10 47. Secundario: PK80 - Eliminación de VWF:RCo [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante  $28 \pm 3$  días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso].

15 Tabla 141: Resultado secundario #47

|                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tipo de medición</b>           | Secundaria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Título de la medición</b>      | PK80 - Eliminación de VWF:RCo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Descripción de la medición</b> | Eliminación (CL) del cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCo) después de la infusión de 80 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCo rVWF) [rVWF] para los participantes en el grupo de PK80 (participantes del Grupo 3 solo con datos de PK80). Evaluación de PK realizada en la primera infusión de 80 UI/kg de rVWF [PK1] y la segunda infusión de 80 UI/kg de rVWF después de que los participantes se fueron tratados según demanda por episodios hemorrágicos durante al menos 6 meses desde su primera infusión del producto del estudio [PK2]. El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría. |
| <b>Período de tiempo</b>          | Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante $28 \pm 3$ días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

Tabla 142: Grupos de información

| <b>Descripción</b>   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Grupo de PK80</b> | Comprende a los participantes que se sometieron a un análisis de PK del producto del estudio (80 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante [rVWF]), es decir, los participantes del Grupo 3 [PK80+Tratamiento]. Los participantes en este grupo han recibido al menos una infusión de PK y han proporcionado datos adecuados para el análisis de PK. Solo se incluyen los datos de PK en este grupo. |

20

Tabla 143: Valores medidos

|                                 |                         |
|---------------------------------|-------------------------|
| <b>Participantes analizados</b> | <b>Grupo de PK80 15</b> |
|---------------------------------|-------------------------|

|                                                                                                            |                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| <b>PK80 - Eliminación de VWF:RCo</b><br>[Unidades: dL/kg/horas]<br>Mediana (Intervalo de confianza al 95%) |                              |
| <b>PK1 de rVWF [N=15]</b>                                                                                  | <b>0.027 (0.024 a 0.034)</b> |
| <b>PK2 de rVWF [N=13]</b>                                                                                  | <b>0.026 (0.023 a 0.036)</b> |

No se proporcionan análisis estadísticos para PK80 - Eliminación de VWF:RCo

Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #47

5 48. Secundario: PK80 - Recuperación gradual de VWF:RCo [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante  $28 \pm 3$  días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso].

10 Tabla 144: Resultado secundario #47

|                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tipo de medición</b>           | Secundaria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Título de la medición</b>      | PK80 - Recuperación gradual de VWF:RCo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Descripción de la medición</b> | Recuperación gradual (IR) para la concentración máxima en plasma del área bajo la curva (AUC) de concentración en plasma desde el momento 0 a infinito del cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCo) después de la infusión de 80 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCo rVWF) [rVWF] para los participantes en el grupo de PK80 (participantes del Grupo 3 solo con datos de PK80). Evaluación de PK realizada en la primera infusión de 80 UI/kg de rVWF [PK1] y la segunda infusión de 80 UI/kg de rVWF después de que los participantes se fueron tratados según demanda por episodios hemorrágicos durante al menos 6 meses desde su primera infusión del producto del estudio [PK2]. El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría. |
| <b>Período de tiempo</b>          | Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante $28 \pm 3$ días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

15 Tabla 145: Grupos de información

|                      | <b>Descripción</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Grupo de PK80</b> | Comprende a los participantes que se sometieron a un análisis de PK del producto del estudio (80 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante [rVWF]), es decir, los participantes del Grupo 3 [PK80+Tratamiento]. Los participantes en este grupo han recibido al menos una infusión de PK y han proporcionado datos adecuados para el análisis de PK. Solo se incluyen los datos de PK en este grupo. |

Tabla 146: Valores medidos

| <b>Grupo de PK80</b>                          |                        |
|-----------------------------------------------|------------------------|
| <b>Participantes analizados</b>               | 15                     |
| <b>PK80 - Recuperación gradual de VWF:RCo</b> |                        |
| [Unidades: (U/dL)/(U VWF: RCo/kg)]            |                        |
| Mediana (Intervalo de confianza al 95%)       |                        |
| <b>PK1 de rVWF [N=15]</b>                     | <b>1.8 (1.7 a 2.2)</b> |
| <b>PK2 de rVWF [N=13]</b>                     | <b>1.8 (1.6 a 2.0)</b> |

20 No se proporcionan análisis estadísticos para PK80 - Recuperación gradual de VWF:RCo

Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #48

49. Secundario: PK80 - Semivida de la fase de eliminación de VWF:Co [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante  $28 \pm 3$  días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso].

5 Tabla 147: Resultado secundario #48

|                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tipo de medición</b>           | Secundaria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Título de la medición</b>      | PK80 - Semivida de la fase de eliminación de VWF:Co                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Descripción de la medición</b> | Semivida de la fase de eliminación (T1/2) del cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCo) después de la infusión de 80 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCo rVWF) [rVWF] para los participantes en el grupo de PK80 (participantes del Grupo 3 solo con datos de PK80). Evaluación de PK realizada en la primera infusión de 80 UI/kg de rVWF [PK1] y la segunda infusión de 80 UI/kg de rVWF después de que los participantes se fueron tratados según demanda por episodios hemorrágicos durante al menos 6 meses desde su primera infusión del producto del estudio [PK2]. El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría. |
| <b>Período de tiempo</b>          | Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante $28 \pm 3$ días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

10 Tabla 148: Grupos de información

|                      | <b>Descripción</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Grupo de PK80</b> | Comprende a los participantes que se sometieron a un análisis de PK del producto del estudio (80 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante [rVWF]), es decir, los participantes del Grupo 3 [PK80+Tratamiento]. Los participantes en este grupo han recibido al menos una infusión de PK y han proporcionado datos adecuados para el análisis de PK. Solo se incluyen los datos de PK en este grupo. |

Tabla 149: Valores medidos

| <b>Grupo de PK80</b>                                       |                    |
|------------------------------------------------------------|--------------------|
| <b>Participantes analizados</b>                            | 15                 |
| <b>PK80 - Semivida de la fase de eliminación de VWF:Co</b> |                    |
| [Unidades: Horas]                                          |                    |
| Mediana (Intervalo de confianza al 95%)                    |                    |
| <b>PK1 de rVWF [N=15]</b>                                  | 18.4 (16.4 a 22.1) |
| <b>PK2 de rVWF [N=13]</b>                                  | 19.8 (15.2 a 23.6) |

- 15 15 No se proporcionan análisis estadísticos para PK80 - Semivida de la fase de eliminación de VWF:Co
- Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #49
- 20 50. Secundario: PK80 - Volumen de distribución en estado estacionario de VWF:RCo [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante  $28 \pm 3$  días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso].
- 25 Tabla 150: Resultado secundario #50

|                                   |                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tipo de medición</b>           | Secundaria                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Título de la medición</b>      | PK80 - Volumen de distribución en estado estacionario de VWF:RCo                                                                                                                                                                                        |
| <b>Descripción de la medición</b> | Volumen de distribución en estado estacionario (Vss) del cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCo) después de la infusión de 80 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina |

|                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                          | (VWF:RCO rVWF) [rVWF] para los participantes en el grupo de PK80 (participantes del Grupo 3 solo con datos de PK80). Evaluación de PK realizada en la primera infusión de 80 UI/kg de rVWF [PK1] y la segunda infusión de 80 UI/kg de rVWF después de que los participantes se fueron tratados según demanda por episodios hemorrágicos durante al menos 6 meses desde su primera infusión del producto del estudio. Evaluación de PK realizada en la primera infusión de 80 UI/kg de rVWF [PK1] y la segunda infusión de 80 UI/kg de rVWF después de que los participantes se fueron tratados según demanda por episodios hemorrágicos durante al menos 6 meses desde su primera infusión del producto del estudio [PK2]. El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría. |
| <b>Período de tiempo</b> | Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante $28 \pm 3$ días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

Tabla 151: Grupos de información

|                      | <b>Descripción</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Grupo de PK80</b> | Comprende a los participantes que se sometieron a un análisis de PK del producto del estudio (80 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante [rVWF]), es decir, los participantes del Grupo 3 [PK80+Tratamiento]. Los participantes en este grupo han recibido al menos una infusión de PK y han proporcionado datos adecuados para el análisis de PK. Solo se incluyen los datos de PK en este grupo. |

5 Tabla 152: Valores medidos

| <b>Grupo de PK80</b>                                                    |                    |
|-------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| <b>Participantes analizados</b>                                         | <b>15</b>          |
| <b>PK80 - Volumen de distribución en estado estacionario de VWF:RCO</b> |                    |
| [Unidades: dL/kg]                                                       |                    |
| Mediana (Intervalo de confianza al 95%)                                 |                    |
| PK1 de rVWF [N=15]                                                      | 0.78 (0.58 a 0.86) |
| PK2 de rVWF [N=13]                                                      | 0.75 (0.58 a 1.01) |

No se proporcionan análisis estadísticos para PK80 - Volumen de distribución en estado estacionario de VWF:RCO

10 Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #50

51. Secundario: PK80 - Área bajo la curva de concentración en plasma/Tiempo desde el momento 0 a infinito (AUC<sub>0-∞</sub>/Dosis) de VWF:Ag [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante  $28 \pm 3$  días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso].

15 Tabla 153: Resultado secundario #50

|                              |                                                                                                                                 |
|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tipo de medición</b>      | Secundaria                                                                                                                      |
| <b>Título de la medición</b> | PK80 - Área bajo la curva de concentración en plasma/Tiempo desde el momento 0 a infinito (AUC <sub>0-∞</sub> /Dosis) de VWF:Ag |

|                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Descripción de la medición</b> | Área bajo la curva (AUC) de concentración en plasma desde el momento 0 a infinito del antígeno del factor de von Willebrand (VWF:Ag) después de la infusión de 80 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCO rVWF) [rVWF] para los participantes en el grupo de PK80 (participantes del Grupo 3 solo con datos de PK80). Evaluación de PK realizada en la primera infusión de 80 UI/kg de rVWF [PK1] y la segunda infusión de 80 UI/kg de rVWF después de que los participantes se fueron tratados según demanda por episodios hemorrágicos durante al menos 6 meses desde su primera infusión del producto del estudio [PK2]. El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría. |
| <b>Período de tiempo</b>          | Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante $28 \pm 3$ días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

Tabla 154: Grupos de información

|                      | <b>Descripción</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Grupo de PK80</b> | Comprende a los participantes que se sometieron a un análisis de PK del producto del estudio (80 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante [rVWF]), es decir, los participantes del Grupo 3 [PK80+Tratamiento]. Los participantes en este grupo han recibido al menos una infusión de PK y han proporcionado datos adecuados para el análisis de PK. Solo se incluyen los datos de PK en este grupo. |

5 Tabla 155: Valores medidos

**Grupo de PK80 15****Participantes analizados**

**PK80 - Área bajo la curva de concentración en plasma/Tiempo desde el momento 0 a infinito (AUC<sub>0-∞</sub>/Dosis) de VWF:Ag**

[Unidades: (horas\*U/dL)/(U VWF: RCo/kg)]

Mediana (Intervalo de confianza al 95%)

**PK1 de rVWF [N=15]**

**66.6 (50.4 a 89.4)**

**PK2 de rVWF [N=13]**

**86.9 (54.9 a 100.5)**

No se proporcionan análisis estadísticos para PK80 - Área bajo la curva de concentración en plasma/Tiempo desde el momento 0 a infinito (AUC<sub>0-∞</sub>/Dosis) de VWF:Ag

10

Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #51

15

52. Secundario: PK80 - Área bajo la curva de concentración en plasma/Tiempo desde el momento 0 hasta las 96 horas (AUC<sub>0-96h</sub>/Dosis) de VWF:Ag [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante  $28 \pm 3$  días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso].

20

Tabla 156: Resultado secundario #51

|                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tipo de medición</b>           | Secundaria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Título de la medición</b>      | PK80 - Área bajo la curva de concentración en plasma/Tiempo desde el momento 0 hasta las 96 horas (AUC <sub>0-96h</sub> /Dosis) de VWF:Ag                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Descripción de la medición</b> | Área bajo la curva (AUC) de concentración en plasma desde el momento 0 hasta las 96 horas del antígeno del factor de von Willebrand (VWF:Ag) después de la infusión de 80 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCO rVWF) [rVWF] para los participantes en el grupo de PK80 (participantes del Grupo 3 solo con datos de PK80). Evaluación de PK realizada en la primera infusión de 80 UI/kg de rVWF |

|                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                          | [PK1] y la segunda infusión de 80 UI/kg de rVWF después de que los participantes se fueron tratados según demanda por episodios hemorrágicos durante al menos 6 meses desde su primera infusión del producto del estudio [PK2]. El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría. |
| <b>Período de tiempo</b> | Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante 28 ± 3 días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso.                |

Tabla 157: Grupos de información

|                      | <b>Descripción</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Grupo de PK80</b> | Comprende a los participantes que se sometieron a un análisis de PK del producto del estudio (80 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante [rVWF]), es decir, los participantes del Grupo 3 [PK80+Tratamiento]. Los participantes en este grupo han recibido al menos una infusión de PK y han proporcionado datos adecuados para el análisis de PK. Solo se incluyen los datos de PK en este grupo. |

5 Tabla 158: Valores medidos

**Grupo de PK80 15****Participantes analizados**

**PK80 - Área bajo la curva de concentración en plasma/Tiempo desde el momento 0 hasta las 96 horas (AUC0-96h/Dosis) de VWF:Ag**  
 [Unidades: (horas\*U/dL)/(U VWF: RCo/kg)]  
 Mediana (Intervalo de confianza al 95%)

|                           |                           |
|---------------------------|---------------------------|
| <b>PK1 de rVWF [N=15]</b> | <b>61.3 (48.8 a 73.7)</b> |
| <b>PK2 de rVWF [N=13]</b> | <b>77.4 (53.0 a 87.6)</b> |

No se proporcionan análisis estadísticos para PK80 - Área bajo la curva de concentración en plasma/Tiempo desde el momento 0 hasta las 96 horas (AUC0-96h/Dosis) de VWF:Ag

10

Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #52

15

53. Secundario: PK80 - Tiempo de residencia promedio de VWF:Ag [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante 28 ± 3 días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso].

Tabla 159: Resultado secundario #52

|                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tipo de medición</b>           | Secundaria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Título de la medición</b>      | PK80 - Tiempo de residencia promedio de VWF:Ag                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Descripción de la medición</b> | Tiempo de residencia promedio (MRT) del antígeno del factor de von Willebrand (VWF:Ag) después de la infusión de 80 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCo rVWF) [rVWF] para los participantes en el grupo de PK80 (participantes del Grupo 3 solo con datos de PK80). Evaluación de PK realizada en la primera infusión de 80 UI/kg de rVWF [PK1] y la segunda infusión de 80 UI/kg de rVWF después de que los participantes se fueron tratados según demanda por episodios hemorrágicos durante al menos 6 meses desde su primera infusión del producto del estudio [PK2]. El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría. |
| <b>Período de tiempo</b>          | Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante 28 ± 3 días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

Tabla 160: Grupos de información

|                      | <b>Descripción</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Grupo de PK80</b> | Comprende a los participantes que se sometieron a un análisis de PK del producto del estudio (80 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante [rVWF]), es decir, los participantes del Grupo 3 [PK80+Tratamiento]. Los participantes en este grupo han recibido al menos una infusión de PK y han proporcionado datos adecuados para el análisis de PK. Solo se incluyen los datos de PK en este grupo. |

5 Tabla 161: Valores medidos

**Grupo de PK80 15****Participantes analizados****PK80 - Tiempo de residencia promedio de VWF:Ag**

[Unidades: Horas]

Mediana (Intervalo de confianza al 95%)

**PK1 de rVWF [N=15]****38.4 (31.9 a 48.1)****PK2 de rVWF [N=13]****36.9 (30.0 a 50.8)**

No se proporcionan análisis estadísticos para PK80 - Tiempo de residencia promedio de VWF:Ag

10 Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #53

54. Secundario: PK80 - Eliminación de VWF:Ag [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante  $28 \pm 3$  días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso].

15 Tabla 162: Resultado secundario #54

|                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tipo de medición</b>           | Secundaria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Título de la medición</b>      | PK80 - Eliminación de VWF:Ag                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Descripción de la medición</b> | Eliminación (CL) del antígeno del factor de von Willebrand (VWF:Ag) después de la infusión de 80 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCO rVWF) [rVWF] para los participantes en el grupo de PK80 (participantes del Grupo 3 solo con datos de PK80). Evaluación de PK realizada en la primera infusión de 80 UI/kg de rVWF [PK1] y la segunda infusión de 80 UI/kg de rVWF después de que los participantes se fueron tratados según demanda por episodios hemorrágicos durante al menos 6 meses desde su primera infusión del producto del estudio [PK2]. El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría. |
| <b>Período de tiempo</b>          | Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante $28 \pm 3$ días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

20 Tabla 163: Grupos de información

|                      | <b>Descripción</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Grupo de PK80</b> | Comprende a los participantes que se sometieron a un análisis de PK del producto del estudio (80 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante [rVWF]), es decir, los participantes del Grupo 3 [PK80+Tratamiento]. Los participantes en este grupo han recibido al menos una infusión de PK y han proporcionado datos adecuados para el análisis de PK. Solo se incluyen los datos de PK en este grupo. |

Tabla 164: Valores medidos

**Grupo de PK80 15****Participantes analizados**

**PK80 - Eliminación de VWF:Ag**

[Unidades: dL/kg/horas]

Mediana (Intervalo de confianza al 95%)

|                           |                              |
|---------------------------|------------------------------|
| <b>PK1 de rVWF [N=15]</b> | <b>0.015 (0.011 a 0.020)</b> |
| <b>PK2 de rVWF [N=13]</b> | <b>0.012 (0.010 a 0.018)</b> |

No se proporcionan análisis estadísticos para PK80 - Eliminación de VWF:Ag

Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #54

5 55. Secundario: PK80 - Recuperación gradual de VWF:Ag [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante 28 ± 3 días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso].

10 Tabla 165: Resultado secundario #54

|                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tipo de medición</b>           | Secundaria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Título de la medición</b>      | PK80 - Recuperación gradual de VWF:Ag                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Descripción de la medición</b> | Recuperación gradual (IR) para la concentración máxima en plasma del área bajo la curva (AUC) de concentración en plasma desde el momento 0 a infinito del antígeno del factor de von Willebrand (VWF:Ag) después de la infusión de 80 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCO rVWF) [rVWF] para los participantes en el grupo de PK80 (participantes del Grupo 3 solo con datos de PK80). Evaluación de PK realizada en la primera infusión de 80 UI/kg de rVWF [PK1] y la segunda infusión de 80 UI/kg de rVWF después de que los participantes se fueron tratados según demanda por episodios hemorrágicos durante al menos 6 meses desde su primera infusión del producto del estudio [PK2]. El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría. |
| <b>Período de tiempo</b>          | Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante 28 ± 3 días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

15 Tabla 166: Grupos de información

|                      | <b>Descripción</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Grupo de PK80</b> | Comprende a los participantes que se sometieron a un análisis de PK del producto del estudio (80 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante [rVWF]), es decir, los participantes del Grupo 3 [PK80+Tratamiento]. Los participantes en este grupo han recibido al menos una infusión de PK y han proporcionado datos adecuados para el análisis de PK. Solo se incluyen los datos de PK en este grupo. |

16 Tabla 167: Valores medidos

**Grupo de PK80 15****Participantes analizados****PK80 - Recuperación gradual de VWF:Ag**

[Unidades: (U/dL)/(U VWF: RCo/kg)]

Mediana (Intervalo de confianza al 95%)

|                           |                        |
|---------------------------|------------------------|
| <b>PK1 de rVWF [N=15]</b> | <b>2.2 (1.9 a 2.6)</b> |
| <b>PK2 de rVWF [N=13]</b> | <b>2.4 (2.0 a 2.9)</b> |

20 No se proporcionan análisis estadísticos para PK80 - Recuperación gradual de VWF:Ag

Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #55

56. Secundario: PK80 - Semivida de la fase de eliminación de VWF:Ag [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante  $28 \pm 3$  días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso].

Tabla 168: Resultado secundario #56

|                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tipo de medición</b>           | Secundaria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Título de la medición</b>      | PK80 - Semivida de la fase de eliminación de VWF:Ag                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Descripción de la medición</b> | Semivida de la fase de eliminación (T <sub>1/2</sub> ) del antígeno del factor de von Willebrand (VWF:Ag) después de la infusión de 80 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCO rVWF) [rVWF] para los participantes en el grupo de PK80 (participantes del Grupo 3 solo con datos de PK80). Evaluación de PK realizada en la primera infusión de 80 UI/kg de rVWF [PK1] y la segunda infusión de 80 UI/kg de rVWF después de que los participantes se fueron tratados según demanda por episodios hemorrágicos durante al menos 6 meses desde su primera infusión del producto del estudio [PK2]. El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría. |
| <b>Período de tiempo</b>          | Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante $28 \pm 3$ días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

- 10 Tabla 169: Grupos de información

|                      | <b>Descripción</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Grupo de PK80</b> | Comprende a los participantes que se sometieron a un análisis de PK del producto del estudio (80 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante [rVWF]), es decir, los participantes del Grupo 3 [PK80+Tratamiento]. Los participantes en este grupo han recibido al menos una infusión de PK y han proporcionado datos adecuados para el análisis de PK. Solo se incluyen los datos de PK en este grupo. |

Tabla 170: Valores medidos

#### Grupo de PK80 15

##### Participantes analizados

##### PK80 - Semivida de la fase de eliminación de VWF:Ag

[Unidades: Horas]

Mediana (Intervalo de confianza al 95%)

PK1 de rVWF [N=15]  
PK2 de rVWF [N=13]

27.5 (22.5 a 34.0)  
24.8 (21.1 a 37.7)

- 15

No se proporcionan análisis estadísticos para PK80 - Semivida de la fase de eliminación de VWF:Ag

Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #56

- 20

57. Secundario: PK80 - Volumen de distribución en estado estacionario de VWF:Ag [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante  $28 \pm 3$  días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso].

- 25

Tabla 171: Resultado secundario #57

|                              |                                                                 |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| <b>Tipo de medición</b>      | Secundaria                                                      |
| <b>Título de la medición</b> | PK80 - Volumen de distribución en estado estacionario de VWF:Ag |

|                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Descripción de la medición</b> | Volumen de distribución en estado estacionario (Vss) del antígeno del factor de von Willebrand (VWF:Ag) después de la infusión de 80 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCO rVWF) [rVWF] para los participantes en el grupo de PK80 (participantes del Grupo 3 solo con datos de PK80). Evaluación de PK realizada en la primera infusión de 80 UI/kg de rVWF [PK1] y la segunda infusión de 80 UI/kg de rVWF después de que los participantes se fueron tratados según demanda por episodios hemorrágicos durante al menos 6 meses desde su primera infusión del producto del estudio [PK2]. El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría. |
| <b>Período de tiempo</b>          | Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante $28 \pm 3$ días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusions y el descanso.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

Tabla 172: Grupos de información

|                      | <b>Descripción</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Grupo de PK80</b> | Comprende a los participantes que se sometieron a un análisis de PK del producto del estudio (80 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante [rVWF]), es decir, los participantes del Grupo 3 [PK80+Tratamiento]. Los participantes en este grupo han recibido al menos una infusión de PK y han proporcionado datos adecuados para el análisis de PK. Solo se incluyen los datos de PK en este grupo. |

5 Tabla 173: Valores medidos

**Grupo de PK80 15****Participantes analizados****PK80 - Volumen de distribución en estado estacionario de VWF:Ag**

[Unidades: dL/kg]

Mediana (Intervalo de confianza al 95%)

|                           |                           |
|---------------------------|---------------------------|
| <b>PK1 de rVWF [N=15]</b> | <b>0.55 (0.46 a 0.61)</b> |
| <b>PK2 de rVWF [N=13]</b> | <b>0.50 (0.41 a 0.57)</b> |

No se proporcionan análisis estadísticos para PK80 - Volumen de distribución en estado estacionario de VWF:Ag

10 Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #57

58. Secundario: PK80 - Área bajo la curva de concentración en plasma/Tiempo desde el momento 0 a infinito (AUC $0-\infty$ /Dosis) de VWF:CB [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante  $28 \pm 3$  días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusions y el descanso].

15 Tabla 174: Resultado secundario #57

|                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tipo de medición</b>           | Secundaria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Título de la medición</b>      | PK80 - Área bajo la curva de concentración en plasma/Tiempo desde el momento 0 a infinito (AUC $0-\infty$ /Dosis) de VWF:CB                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Descripción de la medición</b> | Área bajo la curva (AUC) de concentración en plasma desde el momento 0 a infinito de la unión al colágeno del factor de von Willebrand (VWF:CB) después de la infusión de 80 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCO rVWF) [rVWF] para los participantes en el grupo de PK80 (participantes del Grupo 3 solo con datos de PK80). Evaluación de PK realizada en la primera infusión de 80 UI/kg de rVWF [PK1] y la segunda infusión de 80 UI/kg de rVWF después de que los participantes se fueron tratados según demanda por episodios hemorrágicos durante al menos 6 meses desde su primera infusión del producto del estudio |

|                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   | [PK2]. El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría.                                                                                                                                                                                                               |
| Período de tiempo | Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante $28 \pm 3$ días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso. |

Tabla 175: Grupos de información

|               | Descripción                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Grupo de PK80 | Comprende a los participantes que se sometieron a un análisis de PK del producto del estudio (80 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante [rVWF]), es decir, los participantes del Grupo 3 [PK80+Tratamiento]. Los participantes en este grupo han recibido al menos una infusión de PK y han proporcionado datos adecuados para el análisis de PK. Solo se incluyen los datos de PK en este grupo. |

5 Tabla 176: Valores medidos

|                                                                                                                                             |  | Grupo de PK80       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|---------------------|
| <b>Participantes analizados</b>                                                                                                             |  | 15                  |
| <b>PK80 - Área bajo la curva de concentración en plasma/Tiempo desde el momento 0 a infinito (AUC<math>0-\infty</math>/Dosis) de VWF:CB</b> |  |                     |
| [Unidades: (horas $\cdot$ U/dL)/(U VWF: RCo/kg)]                                                                                            |  |                     |
| Mediana (Intervalo de confianza al 95%)                                                                                                     |  |                     |
| PK1 de rVWF [N=15]                                                                                                                          |  | 73.9 (57.3 a 96.2)  |
| PK2 de rVWF [N=13]                                                                                                                          |  | 90.8 (66.0 a 105.2) |

No se proporcionan análisis estadísticos para PK80 - Área bajo la curva de concentración en plasma/Tiempo desde el momento 0 a infinito (AUC $0-\infty$ /Dosis) de VWF:CB

10

Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #58

15

59. Secundario: PK80 - Área bajo la curva de concentración en plasma/Tiempo desde el momento 0 hasta las 96 horas (AUC $0-96h$ /Dosis) de VWF:CB [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante  $28 \pm 3$  días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso].

20

Tabla 177: Resultado secundario #58

|                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tipo de medición</b>           | Secundaria                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Título de la medición</b>      | PK80 - Área bajo la curva de concentración en plasma/Tiempo desde el momento 0 hasta las 96 horas (AUC $0-96h$ /Dosis) de VWF:CB                                                                                                                                                                   |
| <b>Descripción de la medición</b> | Área bajo la curva (AUC) de concentración en plasma desde el momento 0 hasta las 96 horas de la unión al colágeno del factor de von Willebrand (VWF:CB) después de la infusión de 80 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCo) |

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | rVWF) [rVWF] para los participantes en el grupo de PK80 (participantes del Grupo 3 solo con datos de PK80). Evaluación de PK realizada en la primera infusión de 80 UI/kg de rVWF [PK1] y la segunda infusión de 80 UI/kg de rVWF después de que los participantes se fueron tratados según demanda por episodios hemorrágicos durante al menos 6 meses desde su primera infusión del producto del estudio [PK2]. El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría. |
|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

Tabla 178: Grupos de información

|                      | <b>Descripción</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Grupo de PK80</b> | Comprende a los participantes que se sometieron a un análisis de PK del producto del estudio (80 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante [rVWF]), es decir, los participantes del Grupo 3 [PK80+Tratamiento]. Los participantes en este grupo han recibido al menos una infusión de PK y han proporcionado datos adecuados para el análisis de PK. Solo se incluyen los datos de PK en este grupo. |

5 Tabla 188: Valores medidos

**Grupo de PK80 15****Participantes analizados****PK80 - Área bajo la curva de concentración en plasma/Tiempo desde el momento 0****hasta las 96 horas (AUC0-96h/Dosis) de VWF:CB**

[Unidades: (horas\*U/dL)/(U VWF: RCo/kg)]

Mediana (Intervalo de confianza al 95%)

|                           |                           |
|---------------------------|---------------------------|
| <b>PK1 de rVWF [N=15]</b> | <b>71.9 (57.0 a 89.8)</b> |
| <b>PK2 de rVWF [N=13]</b> | <b>88.1 (63.8 a 96.3)</b> |

No se proporcionan análisis estadísticos para PK80 - Área bajo la curva de concentración en plasma/Tiempo desde el momento 0 hasta las 96 horas (AUC0-96h/Dosis) de VWF:CB

10

Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #59

15

60. Secundario: PK80 - Tiempo de residencia promedio de VWF:CB [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante 28 ± 3 días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso].

Tabla 189: Resultado secundario #59

|                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tipo de medición</b>           | Secundaria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Título de la medición</b>      | PK80 - Tiempo de residencia promedio de VWF:CB                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Descripción de la medición</b> | Tiempo de residencia promedio (MRT) de la unión al colágeno del factor de von Willebrand (VWF:CB) después de la infusión de 80 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCo rVWF) [rVWF] para los participantes en el grupo de PK80 (participantes del Grupo 3 solo con datos de PK80). Evaluación de PK realizada en la primera infusión de 80 UI/kg de rVWF [PK1] y la segunda infusión de 80 UI/kg de rVWF después de que los participantes se fueron tratados según demanda por episodios hemorrágicos durante al menos 6 meses desde su primera infusión del producto del estudio [PK2]. El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría. |

|                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Período de tiempo</b> | Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante $28 \pm 3$ días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso. |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Tabla 190: Grupos de información

|                      | <b>Descripción</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Grupo de PK80</b> | Comprende a los participantes que se sometieron a un análisis de PK del producto del estudio (80 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante [rVWF]), es decir, los participantes del Grupo 3 [PK80+Tratamiento]. Los participantes en este grupo han recibido al menos una infusión de PK y han proporcionado datos adecuados para el análisis de PK. Solo se incluyen los datos de PK en este grupo. |

5 Tabla 191: Valores medidos

**Grupo de PK80 15****Participantes analizados****PK80 - Tiempo de residencia promedio de VWF:CB**

[Unidades: Horas]

Mediana (Intervalo de confianza al 95%)

|                           |                           |
|---------------------------|---------------------------|
| <b>PK1 de rVWF [N=15]</b> | <b>30.9 (24.3 a 35.0)</b> |
| <b>PK2 de rVWF [N=13]</b> | <b>28.7 (25.6 a 37.2)</b> |

No se proporcionan análisis estadísticos para PK80 - Tiempo de residencia promedio de VWF:CB

10 Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #60

61. Secundario: PK80 - Eliminación de VWF:CB [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión.

15 Período de tiempo de evaluación de PK durante  $28 \pm 3$  días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso].

Tabla 192: Resultado secundario #60

|                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tipo de medición</b>           | Secundaria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Título de la medición</b>      | PK80 - Eliminación de VWF:CB                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Descripción de la medición</b> | Eliminación (CL) de la unión al colágeno del factor de von Willebrand (VWF:CB) después de la infusión de 80 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCO rVWF) [rVWF] para los participantes en el grupo de PK80 (participantes del Grupo 3 solo con datos de PK80). Evaluación de PK realizada en la primera infusión de 80 UI/kg de rVWF [PK1] y la segunda infusión de 80 UI/kg de rVWF después de que los participantes se fueron tratados según demanda por episodios hemorrágicos durante al menos 6 meses desde su primera infusión del producto del estudio [PK2]. El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría. |
| <b>Período de tiempo</b>          | Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante $28 \pm 3$ días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

20

Tabla 193: Grupos de información

|                      | <b>Descripción</b>                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Grupo de PK80</b> | Comprende a los participantes que se sometieron a un análisis de PK del producto del estudio (80 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante [rVWF]), es decir, los participantes del Grupo 3 [PK80+Tratamiento]. Los participantes en este grupo han recibido |

|  |                                                                                                                                         |
|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | al menos una infusión de PK y han proporcionado datos adecuados para el análisis de PK. Solo se incluyen los datos de PK en este grupo. |
|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Tabla 194: Valores medidos

| Grupo de PK80                           |                       |
|-----------------------------------------|-----------------------|
| <b>Participantes analizados</b>         | <b>15</b>             |
| <b>PK80 - Eliminación de VWF:CB</b>     |                       |
| [Unidades: dL/kg/horas]                 |                       |
| Mediana (Intervalo de confianza al 95%) |                       |
| PK1 de rVWF [N=15]                      | 0.014 (0.010 a 0.017) |
| PK2 de rVWF [N=13]                      | 0.011 (0.010 a 0.015) |

5 No se proporcionan análisis estadísticos para PK80 - Eliminación de VWF:CB

Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #61

10 62. Secundario: PK80 - Recuperación gradual de VWF:CB [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante  $28 \pm 3$  días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso].

Tabla 195: Resultado secundario #61

15

|                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tipo de medición</b>           | Secundaria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Título de la medición</b>      | PK80 - Recuperación gradual de VWF:CB                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Descripción de la medición</b> | Recuperación gradual (IR) para la concentración máxima en plasma del área bajo la curva (AUC) de concentración en plasma desde el momento 0 a infinito de la unión al colágeno del factor de von Willebrand (VWF:CB) después de la infusión de 80 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCO rVWF) [rVWF] para los participantes en el grupo de PK80 (participantes del Grupo 3 solo con datos de PK80). Evaluación de PK realizada en la primera infusión de 80 UI/kg de rVWF [PK1] y la segunda infusión de 80 UI/kg de rVWF después de que los participantes se fueron tratados según demanda por episodios hemorrágicos durante al menos 6 meses desde su primera infusión del producto del estudio [PK2]. El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría. |
| <b>Período de tiempo</b>          | Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante $28 \pm 3$ días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

Tabla 196: Grupos de información

|                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                      | <b>Descripción</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Grupo de PK80</b> | Comprende a los participantes que se sometieron a un análisis de PK del producto del estudio (80 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante [rVWF]), es decir, los participantes del Grupo 3 [PK80+Tratamiento]. Los participantes en este grupo han recibido al menos una infusión de PK y han proporcionado datos adecuados para el análisis de PK. Solo se incluyen los datos de PK en este grupo. |

20 Tabla 197: Valores medidos

| Grupo de PK80 15                             |                 |
|----------------------------------------------|-----------------|
| <b>Participantes analizados</b>              |                 |
| <b>PK80 - Recuperación gradual de VWF:CB</b> |                 |
| [Unidades: (U/dL)/(U VWF: RCo/kg)]           |                 |
| Mediana (Intervalo de confianza al 95%)      |                 |
| PK1 de rVWF [N=15]                           | 3.1 (2.8 a 3.6) |
| PK2 de rVWF [N=13]                           | 3.7 (2.7 a 4.0) |

No se proporcionan análisis estadísticos para PK80 - Recuperación gradual de VWF:CB

Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #62

5 63. Secundario: PK80 - Semivida de la fase de eliminación de VWF:CB [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante  $28 \pm 3$  días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso].

10 Tabla 198: Resultado secundario #62

|                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tipo de medición</b>           | Secundaria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Título de la medición</b>      | PK80 - Semivida de la fase de eliminación de VWF:CB                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Descripción de la medición</b> | Semivida de la fase de eliminación (T <sub>1/2</sub> ) de la unión al colágeno del factor de von Willebrand (VWF:CB) después de la infusión de 80 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCO rVWF) [rVWF] para los participantes en el grupo de PK80 (participantes del Grupo 3 solo con datos de PK80). Evaluación de PK realizada en la primera infusión de 80 UI/kg de rVWF [PK1] y la segunda infusión de 80 UI/kg de rVWF después de que los participantes se fueron tratados según demanda por episodios hemorrágicos durante al menos 6 meses desde su primera infusión del producto del estudio [PK2]. El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría. |
| <b>Período de tiempo</b>          | Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante $28 \pm 3$ días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

15 Tabla 199: Grupos de información

|                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                      | <b>Descripción</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Grupo de PK80</b> | Comprende a los participantes que se sometieron a un análisis de PK del producto del estudio (80 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante [rVWF]), es decir, los participantes del Grupo 3 [PK80+Tratamiento]. Los participantes en este grupo han recibido al menos una infusión de PK y han proporcionado datos adecuados para el análisis de PK. Solo se incluyen los datos de PK en este grupo. |

Tabla 200: Valores medidos

#### Grupo de PK80 15

##### Participantes analizados

##### PK80 - Semivida de la fase de eliminación de VWF:CB

[Unidades: Horas]

Mediana (Intervalo de confianza al 95%)

PK1 de rVWF [N=15]

18.8 (16.6 a 24.9)

PK2 de rVWF [N=13]

20.9 (17.8 a 23.5)

20 No se proporcionan análisis estadísticos para PK80 - Semivida de la fase de eliminación de VWF:CB

Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #63

25 64. Secundario: PK80 - Volumen de distribución en estado estacionario de VWF:CB [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante  $28 \pm 3$  días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso].

30 Tabla 201: Resultado secundario #63

|                              |                                                                 |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| <b>Tipo de medición</b>      | Secundaria                                                      |
| <b>Título de la medición</b> | PK80 - Volumen de distribución en estado estacionario de VWF:CB |

|                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Descripción de la medición</b> | Volumen de distribución en estado estacionario (Vss) de la unión al colágeno del factor de von Willebrand (VWF:CB) después de la infusión de 80 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCO rVWF) [rVWF] para los participantes en el grupo de PK80 (participantes del Grupo 3 solo con datos de PK80). Evaluación de PK realizada en la primera infusión de 80 UI/kg de rVWF [PK1] y la segunda infusión de 80 UI/kg de rVWF después de que los participantes se fueron tratados según demanda por episodios hemorrágicos durante al menos 6 meses desde su primera infusión del producto del estudio [PK2]. El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría. |
| <b>Período de tiempo</b>          | Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante $28 \pm 3$ días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

Tabla 202: Grupos de información

|                      | <b>Descripción</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Grupo de PK80</b> | Comprende a los participantes que se sometieron a un análisis de PK del producto del estudio (80 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante [rVWF]), es decir, los participantes del Grupo 3 [PK80+Tratamiento]. Los participantes en este grupo han recibido al menos una infusión de PK y han proporcionado datos adecuados para el análisis de PK. Solo se incluyen los datos de PK en este grupo. |

5 Tabla 203: Valores medidos

**Grupo de PK80 15****Participantes analizados**

**PK80 - Volumen de distribución en estado estacionario de VWF:CB**  
 [Unidades: dL/kg]  
 Mediana (Intervalo de confianza al 95%)

|                           |                           |
|---------------------------|---------------------------|
| <b>PK1 de rVWF [N=15]</b> | <b>0.39 (0.34 a 0.46)</b> |
| <b>PK2 de rVWF [N=13]</b> | <b>0.36 (0.33 a 0.40)</b> |

No se proporcionan análisis estadísticos para PK80 - Volumen de distribución en estado estacionario de VWF:CB

10 Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #64

65. Secundario: PK80 - Área bajo la curva de concentración en plasma/Tiempo desde el momento 0 a infinito (AUC<sub>0-∞</sub>/Dosis) de FVIII:C [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante  $28 \pm 3$  días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso].

Tabla 204: Resultado secundario #65

|                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tipo de medición</b>           | Secundaria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Título de la medición</b>      | PK80 - Área bajo la curva de concentración en plasma/Tiempo desde el momento 0 a infinito (AUC <sub>0-∞</sub> /Dosis) de FVIII:C                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Descripción de la medición</b> | Área bajo la curva (AUC) de concentración en plasma desde el momento 0 a infinito de la actividad del Factor VIII (FVIII:C) después de la infusión de 80 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCO rVWF) [rVWF] para los participantes en el grupo de PK80 (participantes del Grupo 3 solo con datos de PK80). Evaluación de PK realizada en la primera infusión de 80 UI/kg de rVWF [PK1] y la segunda infusión de 80 UI/kg de rVWF después de que los participantes se fueron tratados según demanda por episodios hemorrágicos durante al menos 6 meses desde su primera infusión del producto del estudio [PK2]. El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría. |
| <b>Período de tiempo</b>          | Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

|  |                                                                                                                                                            |
|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | de PK durante $28 \pm 3$ días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso. |
|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Tabla 205: Grupos de información

|                      | <b>Descripción</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Grupo de PK80</b> | Comprende a los participantes que se sometieron a un análisis de PK del producto del estudio (80 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante [rVWF]), es decir, los participantes del Grupo 3 [PK80+Tratamiento]. Los participantes en este grupo han recibido al menos una infusión de PK y han proporcionado datos adecuados para el análisis de PK. Solo se incluyen los datos de PK en este grupo. |

5 Tabla 206: Valores medidos

**Grupo de PK80 15****Participantes analizados****PK80 - Área bajo la curva de concentración en plasma/Tiempo desde el momento 0****a infinito (AUC $0-\infty$ /Dosis) de FVIII:C**

[Unidades: (horas\*U/dL)/(U VWF: RCo/kg)]

Mediana (Intervalo de confianza al 95%)

|                           |                            |
|---------------------------|----------------------------|
| <b>PK1 de rVWF [N=15]</b> | <b>96.8 (64.0 a 126.5)</b> |
| <b>PK2 de rVWF [N=13]</b> | <b>94.8 (60.4 a 106.5)</b> |

No se proporcionan análisis estadísticos para PK80 - Área bajo la curva de concentración en plasma/Tiempo desde el momento 0 a infinito (AUC $0-\infty$ /Dosis) de FVIII:C

10

Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #65

15

66. Secundario: PK80 - Área bajo la curva de concentración en plasma/Tiempo desde el momento 0 hasta las 96 horas (AUC $0-96h$ /Dosis) de FVIII:C [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante  $28 \pm 3$  días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso].

20

Tabla 207: Resultado secundario #65

|                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tipo de medición</b>           | Secundaria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Título de la medición</b>      | PK80 - Área bajo la curva de concentración en plasma/Tiempo desde el momento 0 hasta las 96 horas (AUC $0-96h$ /Dosis) de FVIII:C                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Descripción de la medición</b> | Área bajo la curva (AUC) de concentración en plasma desde el momento 0 hasta las 96 horas de la actividad del Factor VIII (FVIII:C) después de la infusión de 80 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCo rVWF) [rVWF] para los participantes en el grupo de PK80 (participantes del Grupo 3 solo con datos de PK80). Evaluación de PK realizada en la primera infusión de 80 UI/kg de rVWF [PK1] y la segunda infusión de 80 UI/kg de rVWF después de que los participantes se fueron tratados según demanda por episodios hemorrágicos durante al menos 6 meses desde su primera infusión del producto del estudio [PK2]. El nombre de la categoría incluye la cantidad de participantes [N] que proporcionaron datos para la categoría. |
| <b>Período de tiempo</b>          | Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante $28 \pm 3$ días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusiones y el descanso.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

Tabla 208: Grupos de información

|  | <b>Descripción</b> |
|--|--------------------|
|--|--------------------|

|                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Grupo de PK80</b> | Comprende a los participantes que se sometieron a un análisis de PK del producto del estudio (80 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante [rVWF]), es decir, los participantes del Grupo 3 [PK80+Tratamiento]. Los participantes en este grupo han recibido al menos una infusión de PK y han proporcionado datos adecuados para el análisis de PK. Solo se incluyen los datos de PK en este grupo. |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Tabla 209: Valores medidos

**Grupo de PK80 15****Participantes analizados****PK80 - Área bajo la curva de concentración en plasma/Tiempo desde el momento 0****hasta las 96 horas (AUC0-96h/Dosis) de FVIII:C**

[Unidades: (horas\*U/dL)/(U VWF: RCo/kg)]

Mediana (Intervalo de confianza al 95%)

|                           |                            |
|---------------------------|----------------------------|
| <b>PK1 de rVWF [N=15]</b> | <b>81.7 (54.7 a 104.3)</b> |
| <b>PK2 de rVWF [N=13]</b> | <b>71.8 (49.6 a 89.2)</b>  |

- 5 No se proporcionan análisis estadísticos para PK80 - Área bajo la curva de concentración en plasma/Tiempo desde el momento 0 hasta las 96 horas (AUC0-96h/Dosis) de FVIII:C

Mediciones de resultados secundarios: Resultado secundario #66

- 10 67. Secundario: PK80- Relación de PK intra-participante de VWF:RCo, VWF:Ag y VWF:CB al inicio y después de 6 meses [Período de tiempo: Evaluaciones de PK antes de la infusión, luego, a los 15, 30 y 60 minutos, y 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante  $28 \pm 3$  días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusions y el descanso].

15

Tabla 210: Resultado secundario #66

|                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tipo de medición</b>           | Secundaria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Título de la medición</b>      | PK80- Relación de PK intra-participante de VWF:RCo, VWF:Ag y VWF:CB al inicio y después de 6 meses                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Descripción de la medición</b> | Área bajo la curva (AUC) de concentración en plasma desde el momento 0 a infinito por dosis (AUC0-∞/dosis) para el cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCo), el antígeno del factor de von Willebrand (VWF:Ag) y la unión al colágeno del factor de von Willebrand (VWF:CB). Se comparó cada parámetro entre las dos evaluaciones de PK después de la infusión de 80 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCo rVWF) [rVWF] para los participantes en el grupo de PK80 (participantes del Grupo 3 solo con datos de PK80). Evaluación de PK realizada en la primera infusión de 80 UI/kg de rVWF [PK1] y la segunda infusión de 80 UI/kg de rVWF después de que los participantes se fueron tratados según demanda por episodios hemorrágicos durante al menos 6 meses desde su primera infusión del producto del estudio [PK2]. 13 participantes tenían datos disponibles para este criterio de valoración, es decir, datos para PK1 y PK2. |
| <b>Periodo de tiempo</b>          | Evaluaciones PK antes de la infusión, a los 15, 30 y 60 minutos, y a las 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72 y 96 horas después de la infusión. post-infusión. Período de tiempo de evaluación de PK durante $28 \pm 3$ días después de la primera infusión del producto del estudio que incluye la evaluación de PK para ambas infusions y el descanso.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

Tabla 211: Descripción de la población

20

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Participantes del Grupo de PK80 que tenían disponibles los datos de farmacocinética (PK) después de la primera infusión de 80 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante:cofactor del factor de von Willebrand y ristocetina (VWF:RCo rVWF) [rVWF] [PK1] y la segunda infusión de 80 UI/kg de rVWF |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

25

Tabla 212: Grupos informantes

| Grupo de PK80 | Descripción                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|               | Comprende a los participantes que se sometieron a un análisis de PK del producto del estudio (80 UI/kg del factor de von Willebrand recombinante [rVWF]), es decir, los participantes del Grupo 3 [PK80+Tratamiento]. Los participantes en este grupo han recibido al menos una infusión de PK y han proporcionado datos adecuados para el análisis de PK. Solo se incluyen los datos de PK en este grupo. |

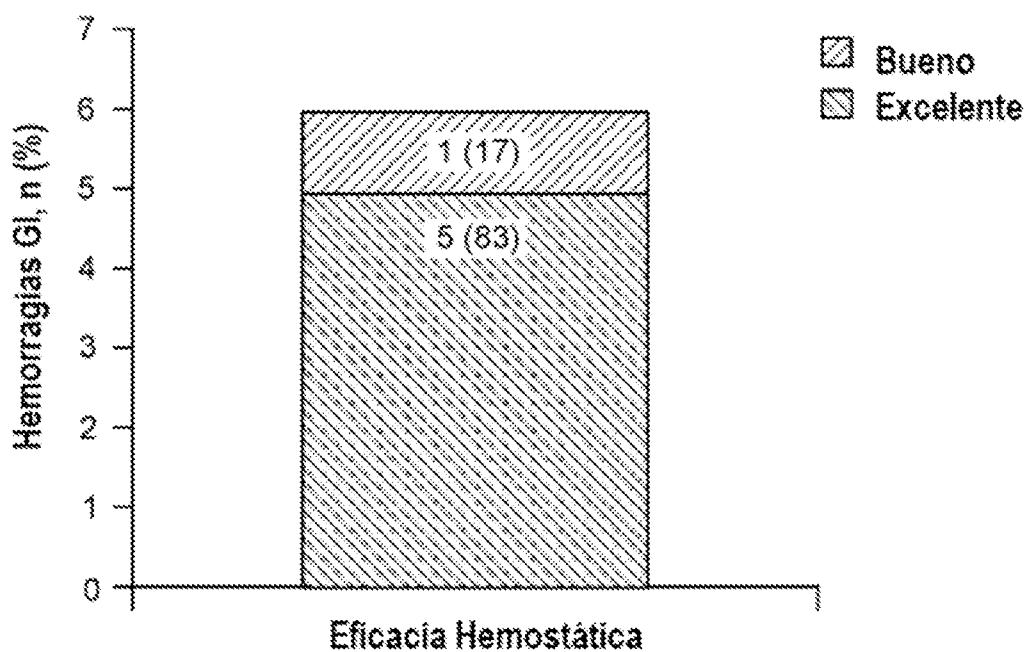
Tabla 213: Valores medidos

| Participantes analizados                                                                                                                           | Grupo de PK80            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
|                                                                                                                                                    | 13                       |
| PK80- Relación de PK intra-participante de VWF:RCo, VWF:Ag y VWF:CB al inicio                                                                      |                          |
| y después de 6 meses                                                                                                                               |                          |
| [Unidades: Relación de AUC <sub>0-∞</sub> /dosis]                                                                                                  |                          |
| Promedio geométrico (Intervalo de confianza al 90 %)                                                                                               |                          |
| AUC <sub>0-∞</sub> /dosis - VWF:RCo                                                                                                                | 0.9587 (0.8466 a 1.0857) |
| AUC <sub>0-∞</sub> /dosis - VWF:Ag                                                                                                                 | 1.0914 (1.0132 a 1.1757) |
| AUC <sub>0-∞</sub> /dosis - VWF:CB                                                                                                                 | 1.0666 (1.0004 a 1.1372) |
| 5 No se proporcionan análisis estadísticos para PK80- Relación de PK intra-participante de VWF:RCo, VWF:Ag y VWF:CB al inicio y después de 6 meses |                          |

## REIVINDICACIONES

- 5        1. Un Factor de von Willebrand recombinante (rVWF) para su uso en un método para tratar la hemorragia gastrointestinal menor o hemorragia gastrointestinal moderada en un sujeto con Enfermedad de von Willebrand (VWD) grave, que comprende administrar al sujeto al menos una dosis del rVWF que varía de 40 UI/kg a 60 UI/kg, en donde la primera dosis comprende, además, el Factor VIII recombinante (rFVIII).
- 10      2. El Factor de von Willebrand recombinante para el uso de la reivindicación 1, en donde dicho rFVIII se administra en una dosis de 20 UI/kg a 50 UI/kg.
- 15      3. El Factor de von Willebrand recombinante para el uso de la reivindicación 1, en donde dicho método comprende, además, administrar al sujeto una segunda dosis del factor de von Willebrand recombinante (rVWF) que varía de 40 UI/kg a 60 UI/kg, en donde la segunda dosis no comprende el Factor VIII recombinante (rFVIII).
- 20      4. El Factor de von Willebrand recombinante para el uso de la reivindicación 1, en donde la relación de dicho rVWF con respecto a FVIII es de 1.5:0.8, en donde la relación de dicho rVWF con respecto a FVIII es de 1.3:1, en donde la relación de dicho rVWF con respecto a FVIII es de 1.1:0.8, en donde la relación de dicho rVWF con respecto a FVIII es de 1.5:1, o en donde la relación de dicho rVWF con respecto a FVIII es de 1.1:1.2.
- 25      5. El Factor de von Willebrand recombinante para el uso de la reivindicación 1, en donde dicho rVWF se administra cada 8 a 12 horas.
- 30      6. El Factor de von Willebrand recombinante para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde dicho rVWF se administra cada 8 a 12 horas durante 3 días a 7 días.
- 35      7. El Factor de von Willebrand recombinante para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde se administra el rVWF, 40-60 UI/kg de dicho rVWF cada 8 a 12 horas durante 3 días a 7 días, en donde dicha hemorragia gastrointestinal es una hemorragia gastrointestinal menor o hemorragia gastrointestinal moderada.
- 40      8. El Factor de von Willebrand recombinante para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde dicho sujeto tiene VWD Tipo 3.
9. El Factor de von Willebrand recombinante para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde dicho sujeto tiene VWD tipo 1 grave.
10. El Factor de von Willebrand recombinante para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde dicho sujeto tiene VWD tipo 2 grave.
11. El Factor de von Willebrand recombinante para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde el sujeto ha sido tratado por al menos 1 evento hemorrágico dentro de los 12 meses previos.
12. El Factor de von Willebrand recombinante para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde el sujeto ha sido tratado por más de 1 evento de hemorragia dentro de los 12 meses previos.

FIG. 1



BE = hemorragia; GI = gastrointestinal

4 \* pacientes experimentaron un total de 6 hemorragias GI

FIG. 2

SEQ ID NO: 1



SEQ ID NO: 2

Met Ile Ser Ala Arg Phe Ala Gly Val Leu Leu Leu Ile Leu Pro Gly  
3 5 10 12 13 15

Thr Leu Cys Ala Glu Gly Thr Arg Gly Arg Ser Ser Thr Ala Arg Cys  
20 25 30

Ser Ileu Phe Gly Ser Asp Phe Val Asn Thr Ser Asp Gly Ser Met Tyr  
32 40 48

Arg Pro Asn Gly Tyr Cys Ser Tyr Leu Leu Ala SLY Gly Cys Glu Lys  
50 55 60

Arg Ser Phe Ser Ile Ile Gly Asp Phe Glu Asn Gly Lys Arg Val Ser  
65 70 75 80

Leu Ser Val Tyr Leu Gly Glu Phe Phe Asp Ile His Leu Phe Val Asn  
85 90 95

Gly Thr Val Thr Glu Gly Asp Gln Arg Val Ser Met Pro Tyr Ala Ser  
100 103 110

Lys Leu Glu Thr Glu Ala Gly Tyr Tyr Lys Leu Ser Gly Glu Ala Tyr  
115 120 125

Gly Phe Val Ala Arg Ile Asp Gly Ser Gly Asp Phe Glu Val Leu Leu  
136 137 138 139 140

Ser Asp Arg Tyr Phe Asn Lys Thr Cys Gly Leu Cys Gly Asn Phe Asn

# ES 2 986 574 T3

|                                                                 |     |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|
| 185                                                             | 186 | 188 | 189 |
| Ile Phe Ala Glu Asp Asp Phe Met Thr Glu Glu Gly Thr Leu Thr Ser |     |     |     |
| 185                                                             | 186 | 188 | 189 |
| Asp Pro Tyr Asp Phe Ala Asn Ser Trp Ala Leu Ser Ser Gly Glu Glu |     |     |     |
| 186                                                             | 188 | 189 | 190 |
| Trp Cys Glu Arg Pro Ser Ser Ser Cys Asn Ile Ser Ser Gly Glu Met |     |     |     |
| 195                                                             | 200 | 205 |     |
| Gln Lys Cys Leu Trp Glu Ser Cys Glu Leu Lys Ser Thr Ser Val     |     |     |     |
| 210                                                             | 215 | 220 |     |
| Phe Ala Arg Cys His Pro Leu Val Asp Pro Glu Pro Phe Cys Glu Lys |     |     |     |
| 225                                                             | 230 | 235 | 240 |
| Thr Leu Cys Glu Cys Ala Cys Gly Ile Glu Cys Ala Cys Pro Ala Leu |     |     |     |
| 245                                                             | 250 | 255 |     |
| Leu Glu Tyr Ala Arg Thr Cys Ala Glu Glu Gly Met Val Leu Tyr Gly |     |     |     |
| 260                                                             | 265 | 270 |     |
| Trp Thr Asp His Ser Ala Cys Ser Pro Val Cys Pro His Cys Met Glu |     |     |     |
| 275                                                             | 280 | 285 |     |
| Tyr Arg Glu Cys Val Ser Pro Cys Ala Arg Thr Cys Glu Ser Leu His |     |     |     |
| 290                                                             | 295 | 300 |     |
| Ile Asn Glu Met Cys Glu Glu Arg Cys Val Asp Gly Cys Ser Cys Pro |     |     |     |
| 305                                                             | 310 | 315 | 320 |
| Ser Glu Glu Leu Asp Glu Gly Leu Cys Val Glu Ser Thr Glu Cys     |     |     |     |
| 325                                                             | 330 | 335 |     |
| Pro Cys Val His Ser Gly Lys Arg Tyr Pro Pro Gly Thr Ser Leu Ser |     |     |     |
| 340                                                             | 345 | 350 |     |
| Arg Asp Cys Asn Thr Cys Ile Cys Arg Asn Ser Glu Trp Ile Cys Ser |     |     |     |
| 355                                                             | 360 | 365 |     |
| Asn Glu Glu Cys Pro Gly Glu Cys Leu Val Thr Cys Glu Ser His Phe |     |     |     |
| 370                                                             | 375 | 380 |     |
| Lys Ser Thr Asp Asn Arg Tyr Phe Thr Phe Ser Gly Ile Cys Glu Tyr |     |     |     |
| 385                                                             | 390 | 395 | 400 |
| Leu Leu Ala Arg Asp Cys Glu Asp His Ser Phe Ser Ile Val Ile Glu |     |     |     |
| 405                                                             | 410 | 415 |     |
| Thr Val Glu Cys Ala Asp Asp Arg Asp Ala Val Cys Thr Arg Ser Val |     |     |     |
| 420                                                             | 425 | 430 |     |
| Thr Val Arg Leu Pro Gly Leu His Asn Ser Ile Val Lys Leu Lys His |     |     |     |
| 435                                                             | 440 | 445 |     |
| Gly Ala Gly Val Ala Met Asp Gly Glu Asp Val Glu Leu Pro Leu Leu |     |     |     |
| 450                                                             | 455 | 460 |     |
| Lys Gly Asp Leu Arg Ile Glu His Thr Val Thr Ala Ser Val Arg Leu |     |     |     |
| 465                                                             | 470 | 475 | 480 |

# ES 2 986 574 T3

Ser Tyr Gly Gln Asp Leu Gln Met Asp Thr Asp Gly Arg Gly Arg Leu  
 483 490 495  
 Leu Val Lys Leu Ser Pro Val Tyr Ala Gly Lys Thr Cys Gly Leu Cys  
 500 505 510  
 Gly Asn Tyr Asn Gly Asn Gln Asp Asp Phe Leu Thr Phe Ser Gly  
 515 520 525  
 Leu Ala Glu Pro Arg Val Glu Asp Phe Gly Asn Ala Thr Lys Leu His  
 530 535 540  
 Gly Asp Cys Gln Asp Ieu Gln Lys Gln His Ser Asp Pro Cys Ala Ieu  
 545 550 555  
 Asn Pro Arg Met Thr Arg Thr Ser Glu Ala Ala Cys Ala Val Leu Thr  
 565 570 575  
 Ser Pro Thr Phe Glu Ala Cys His Arg Ala Val Ser Pro Leu Pro Tyr  
 580 585 590  
 Leu Arg Asn Cys Arg Tyr Asp Val Cys Ser Cys Ser Asp Gly Arg Glu  
 595 600 605  
 Cys Leu Cys Gly Ser Tyr Ala Ala Ala Cys Ala Gly Arg Gly Val Arg  
 610 615 620  
 Val Ala Trp Arg Glu Pro Gly Arg Cys Glu Leu Asn Cys Pro Lys Gly  
 625 630 640  
 Glu Val Tyr Leu Gln Cys Gly Thr Pro Cys Asn Leu Thr Cys Arg Ser  
 645 650 655  
 Leu Ser Tyr Pro Asp Glu Glu Cys Asn Glu Ala Cys Leu Glu Gly Cys  
 660 665 670  
 Phe Cys Pro Pro Met Asp Glu Arg Gly Asp Cys Val Pro Lys Ala Gln  
 675 680 685  
 Cys Pro Cys Tyr Tyr Asp Gly Glu Ile Phe Glu Pro Glu Asp Ile Phe  
 690 695 700  
 Ser Asp His His Thr Met Cys Tyr Cys Glu Asp Gly Phe Met His Cys  
 705 710 720  
 Thr Met Ser Gly Val Pro Gly Ser Leu Leu Pro Asp Ala Val Leu Ser  
 725 730 735  
 Ser Pro Leu Ser His Arg Ser Lys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Pro Pro  
 740 745 750  
 Met Val Lys Leu Val Cys Pro Ala Asp Asn Leu Arg Ala Glu Gly Leu  
 755 760 765  
 Glu Cys Thr Lys Thr Cys Glu Asn Tyr Asp Leu Glu Cys Ser Ser Met  
 770 775 780  
 Gly Cys Val Ser Gly Cys Leu Cys Pro Pro Gly Met Val Arg His Glu  
 785 790 795  
 800

# ES 2 986 574 T3

Asn Arg Cys Glu Arg Cys Pro Cys Thr His Glu Gly Lys Glu Tyr Ala  
 805 810 815  
 Pro Gly Glu Thr Val Lys Ile Gly Cys Asn Thr Cys Val Cys Arg Asp  
 820 825 830  
 Arg Lys Thr Asn Cys Thr Asp His Val Cys Asp Ala Thr Cys Ser Thr  
 835 840 845  
 Ile Gly Met Ala His Tyr Leu Thr Phe Asp Gly Leu Lys Tyr Leu Phe  
 850 855 860  
 Pro Gly Glu Cys Gin Tyr Val Leu Val Gin Asp Tyr Cys Gly Ser Asn  
 865 870 880  
 Pro Gly Thr Phe Arg Ile Leu Val Gly Asn Lys Gly Cys Ser His Phe  
 885 890 895  
 Ser Val Lys Cys Lys Lys Arg Val Thr Ile Leu Val Glu Gly Glu  
 900 905 910  
 Ile Glu Leu Phe Asp Gly Glu Val Asn Val Lys Arg Ser Met Lys Asp  
 915 920 925  
 Glu Thr His Phe Glu Val Val His Ser Gly Arg Tyr Ile Leu Leu  
 930 935 940  
 Leu Glu Lys Ala Leu Ser Val Val Thr Asp Arg His Leu Ser Ile Ser  
 945 950 955  
 Val Val Leu Lys Gin Thr Tyr Gin Glu Lys Val Cys Gly Leu Cys Gly  
 960 965 970  
 Asn Phe Asp Gly Ile Glu Asn Asn Asp Leu Thr Ser Ser Asn Leu Glu  
 980 985 990  
 Val Glu Glu Asp Pro Val Asp Phe Gly Asn Ser Ser Thr Lys Val Ser Ser  
 995 1000 1005  
 Gin Cys His Asp Thr Arg Lys Val Pro Leu Asp Ser Ser Pro Ala  
 1010 1015 1020  
 Thr Cys His Asn Asn Ile Met Lys Glu Thr Met Val Asp Ser Ser  
 1025 1030 1035  
 Cys Arg Ile Leu Thr Ser Asp Val Phe Gin Asp Cys Asn Lys Leu  
 1040 1045 1050  
 Val Asp Pro Glu Pro Tyr Leu Asp Val Cys Ile Tyr Asp Thr Cys  
 1055 1060 1065  
 Ser Cys Glu Ser Ile Gly Asp Cys Ala Cys Phe Cys Asp Thr Ile  
 1070 1075 1080  
 His His Tyr Asn His Val Cys Asn Glu His Gly Lys Val Val Thr  
 1085 1090 1095  
 Thr Arg Thr Ala Thr Leu Cys Pro Glu Ser Cys Glu Glu Arg Asn  
 1100 1105 1110

# ES 2 986 574 T3

Leu Arg Glu Asn Gly Tyr Glu Cys Glu Trp Arg Tyr Asn Ser Cys  
 1115 1120 1125  
 Ala Pro Ala Cys Glu Val Thr Cys Glu His Pro Glu Pro Leu Ala  
 1130 1135 1140  
 Cys Pro Val Glu Cys Val Glu Gly Cys His Ala His Cys Pro Pro  
 1145 1150 1155  
 Gly Lys Ile Leu Asp Glu Leu Leu Glu Thr Cys Val Asp Pro Glu  
 1160 1165 1170  
 Asp Cys Pro Val Cys Glu Val Ala Gly Arg Arg Phe Ala Ser Gly  
 1175 1180 1185  
 Lys Lys Val Thr Leu Asn Pro Ser Asp Pro Glu His Cys Glu Ile  
 1190 1195 1200  
 Cys His Cys Asp Val Val Asn Leu Thr Cys Glu Ala Cys Glu Glu  
 1205 1210 1215  
 Pro Gly Gln Leu Val Val Pro Phe Thr Asp Ala Pro Val Ser Pro  
 1220 1225 1230  
 Thr Thr Leu Tyr Val Glu Asp Ile Ser Glu Pro Pro Leu His Asp  
 1235 1240 1245  
 Phe Tyr Cys Ser Arg Leu Leu Asp Leu Val Phe Leu Leu Asp Gly  
 1250 1255 1260  
 Ser Ser Arg Leu Ser Glu Asn Glu Phe Glu Val Leu Lys Ala Phe  
 1265 1270 1275  
 Val Val Asp Met Met Glu Arg Leu Arg Ile Ser Glu Lys Trp Val  
 1280 1285 1290  
 Arg Val Ala Val Val Glu Tyr His Asp Gly Ser His Ala Tyr Ile  
 1295 1300 1305  
 Gly Leu Lys Asp Arg Lys Arg Pro Ser Glu Leu Arg Arg Ile Ala  
 1310 1315 1320  
 Ser Ser Val Lys Tyr Ala Gln Ser Glu Val Ala Ser Thr Ser Glu  
 1325 1330 1335  
 Val Leu Lys Tyr Thr Leu Phe Glu Ile Phe Ser Lys Ile Asp Arg  
 1340 1345 1350  
 Pro Glu Ala Ser Arg Ile Thr Leu Leu Leu Met Ala Ser Glu Glu  
 1355 1360 1365  
 Pro Ser Arg Met Ser Arg Asn Phe Val Arg Tyr Val Glu Gln Leu  
 1370 1375 1380  
 Lys Lys Lys Lys Val Ile Val Ile Pro Val Gly Ile Gly Pro His  
 1385 1390 1395  
 Ala Asn Leu Lys Glu Ile Arg Leu Ile Glu Lys Glu Ala Pro Glu  
 1400 1405 1410  
 Asn Lys Ala Phe Val Leu Ser Ser Val Asp Glu Leu Glu Glu Glu

# ES 2 986 574 T3

| 1419                        | 1420                    | 1421        |
|-----------------------------|-------------------------|-------------|
| Arg Asp Glu Ile Val Ser Tyr | Leu Cys Asp Leu Ala     | Pro Glu Ala |
| 1430                        | 1435                    | 1440        |
| Phe Pro Pro Thr Leu Pro Pro | Asp Met Ala Glu Val     | Thr Val Gly |
| 1445                        | 1450                    | 1455        |
| Pro Gly Leu Leu Gly Val Ser | Thr Leu Gly Pro Lys     | Arg Asn Ser |
| 1460                        | 1465                    | 1470        |
| Met Val Leu Asp Val Ala Thr | Val Leu Glu Ser Asp     | Asp Leu Ile |
| 1475                        | 1480                    | 1485        |
| Gly Glu Asp Phe Asn Arg     | Ser Lys Glu Phe Met     | Glu Glu Val |
| 1490                        | 1495                    | 1500        |
| Ile Glu Arg Met Asp Val Gly | Gln Asp Ser Ile His     | Val Thr Val |
| 1505                        | 1510                    | 1515        |
| Leu Glu Tyr Ser Tyr Met Val | Thr Val Glu Tyr Pro     | Phe Ser Glu |
| 1520                        | 1525                    | 1530        |
| Ala Glu Ser Lys Gly Asp Ile | Leu Glu Arg Val Arg     | Gln Ile Arg |
| 1535                        | 1540                    | 1545        |
| Tyr Glu Glu Glu Asp Arg Thr | Asp Thr Gly Leu Ala     | Leu Arg Tyr |
| 1550                        | 1555                    | 1560        |
| Leu Ser Asp Glu Ser Phe     | Leu Val Ser Glu Gly Asp | Arg Glu Glu |
| 1565                        | 1570                    | 1575        |
| Ala Pro Asn Leu Val Tyr Met | Val Thr Gly Asn Pro     | Ala Ser Asp |
| 1580                        | 1585                    | 1590        |
| Glu Ile Leu Arg Leu Pro Gly | Asp Ile Glu Val Pro     | Ile Gly Ile |
| 1595                        | 1600                    | 1605        |
| Val Gly Pro Asn Ala Asn Val | Glu Glu Leu Glu Arg     | Ile Gly Trp |
| 1610                        | 1615                    | 1620        |
| Pro Asn Ala Pro Ile Leu Ile | Gln Asp Phe Glu Thr     | Leu Pro Arg |
| 1625                        | 1630                    | 1635        |
| Glu Ala Phe Asp Leu Val Leu | Gln Arg Cys Cys Ser     | Gly Glu Gly |
| 1640                        | 1645                    | 1650        |
| Leu Glu Ile Pro Thr Leu Ser | Phe Ala Phe Asp Cys     | Ser Glu Pro |
| 1655                        | 1660                    | 1665        |
| Leu Asp Val Ile Leu Leu Leu | Asp Gly Ser Ser Ser     | Phe Pro Ala |
| 1670                        | 1675                    | 1680        |
| Ser Tyr Phe Asp Glu Met Lys | Ser Phe Ala Lys Ala     | Phe Ile Ser |
| 1685                        | 1690                    | 1695        |
| Lys Ala Asn Ile Gly Pro Arg | Leu Thr Glu Val Ser     | Val Leu Glu |
| 1700                        | 1705                    | 1710        |
| Tyr Gly Ser Ile Thr Thr Ile | Asp Val Phe Trp Asn     | Val Val Pro |
| 1715                        | 1720                    | 1725        |

# ES 2 986 574 T3

Gln Lys Ala His Leu Leu Ser Leu Val Asp Val Met Gln Arg Glu  
 1730 1735 1740  
 Gly Gly Pro Ser Gln Ile Gly Asp Ala Leu Gly Phe Ala Val Arg  
 1745 1750 1755 1760  
 Tyr Leu Thr Ser Gln Met His Gly Ala Arg Pro Gly Ala Ser Lys  
 1765 1770 1775  
 Ala Val Val Ile Leu Val Thr Asp Val Ser Val Asp Ser Val Asp  
 1780 1785 1790 1795  
 Ala Ala Ala Asp Ala Ala Arg Ser Asn Arg Val Thr Val Phe Pro  
 1795 1800 1805 1810  
 Ile Gly Ile Gly Asp Arg Tyr Asp Ala Ala Gln Leu Arg Ile Leu  
 1805 1810 1815  
 Ala Gly Pro Ala Gly Asp Ser Asn Val Val Lys Leu Gln Arg Ile  
 1820 1825 1830  
 Gln Asp Leu Pro Thr Met Val Thr Leu Gly Asn Ser Phe Ile His  
 1835 1840 1845  
 Lys Leu Cys Ser Gly Phe Val Arg Ile Cys Met Asp Gln Asp Gly  
 1850 1855 1860  
 Asn Glu Lys Arg Pro Gly Asp Val Tyr Thr Leu Ile Asp Glu Cys  
 1865 1870 1875  
 His Thr Val Thr Cys Gln Pro Asp Gly Gln Thr Leu Ile Ile Ser  
 1880 1885 1890  
 His Arg Val Asn Cys Asp Arg Gly Leu Arg Pro Ser Cys Pro Asn  
 1895 1900 1905  
 Ser Glu Ser Pro Val Lys Val Gln Gln Thr Cys Gly Cys Arg Tyr  
 1910 1915 1920  
 Thr Cys Pro Cys Val Cys Thr Gly Ser Ser Thr Arg His Ile Val  
 1925 1930 1935  
 Thr Phe Asp Gly Gln Asn Phe Lys Leu Thr Gly Ser Cys Ser Tyr  
 1940 1945 1950  
 Val Leu Phe Gln Asn Lys His Gln Asp Leu Glu Val Ile Leu His  
 1955 1960 1965  
 Asn Gly Ala Cys Ser Pro Gly Ala Arg Gln Gly Cys Met Lys Ser  
 1970 1975 1980  
 Ile Gln Val Lys His Ser Ala Leu Ser Val Glu Leu His Ser Asp  
 1985 1990 1995  
 Met Glu Val Thr Val Asn Gly Arg Leu Val Ser Val Pro Tyr Val  
 2000 2005 2010  
 Gly Gly Asn Met Gln Val Asn Val Tyr Gly Ala Ile Met His Glu  
 2015 2020 2025

# ES 2 986 574 T3

Val Arg Phe Asn His Ile Gly His Ile Phe Thr Phe Thr Pro Gln  
 2030 2035 2040  
 Asn Asn Glu Phe Gln Leu Ser Pro Lys Thr Phe Ala Ser  
 2045 2050 2055  
 Lys Thr Tyr Gly Leu Cys Gly Ile Cys Asp Glu Asn Gly Ala Asn  
 2060 2065 2070  
 Asp Phe Met Leu Arg Asp Gly Thr Val Thr Thr Asp Tyr Lys Thr  
 2075 2080 2085  
 Leu Val Gln Glu Tyr Thr Val Gln Arg Pro Gly Gln Thr Cys Gln  
 2090 2095 2100  
 Pro Gln Gln Cys Leu Val Pro Asp Ser Ser His Cys Gln Val Leu  
 2105 2110 2115  
 Leu Leu Pro Leu Phe Ala Gln Cys His Lys Val Leu Ala Pro Ala  
 2120 2125 2130  
 Thr Phe Tyr Ala Ile Cys Gln Gln Asp Ser Cys His Gln Gln Gln  
 2135 2140 2145  
 Val Cys Gln Val Ile Ala Ser Tyr Ala His Leu Cys Arg Thr Asn  
 2150 2155 2160  
 Gly Val Cys Val Asp Tyr Arg Thr Pro Asp Phe Cys Ala Met Ser  
 2165 2170 2175  
 Cys Pro Pro Ser Leu Val Tyr Asn His Cys Gln His Gly Cys Phe  
 2180 2185 2190  
 Arg His Cys Asp Gly Asn Val Ser Ser Cys Gly Asp His Pro Ser  
 2195 2200 2205  
 Gln Gln Cys Phe Cys Pro Pro Asp Lys Val Met Leu Gln Gly Ser  
 2210 2215 2220  
 Cys Val Pro Gln Gln Ala Cys Thr Gln Cys Ile Gly Gln Asp Gly  
 2225 2230 2235  
 Val Gln His Gln Thr Leu Gln Ala Tyr Val Pro Asp His Gln Pro  
 2240 2245 2250  
 Cys Gln Ile Cys Thr Cys Leu Ser Gly Arg Lys Val Asn Cys Thr  
 2255 2260 2265  
 Thr Gln Pro Cys Phe Thr Ala Lys Ala Pro Thr Cys Gly Leu Cys  
 2270 2275 2280  
 His Val Ala Arg Leu Arg Gln Asn Ala Asp Gln Cys Cys Pro Gln  
 2285 2290 2295  
 Tyr Gln Cys Val Cys Asp Pro Val Ser Cys Asp Leu Pro Pro Val  
 2300 2305 2310  
 Pro His Cys Gln Arg Gly Leu Gln Pro Thr Leu Thr Asn Pro Gly  
 2315 2320 2325  
 Gln Cys Arg Pro Asn Phe Thr Cys Ala Cys Arg Lys Gln Gln Cys

# ES 2 986 574 T3

| 2336                                                                          | 2335 | 2340 |
|-------------------------------------------------------------------------------|------|------|
| Lys Arg Val Ser Pro Pro Ser Cys Pro Pro His Arg Leu Pro Thr<br>2345 2350 2355 |      |      |
| Leu Arg Lys Thr Glu Cys Cys Asp Glu Tyr Glu Cys Ala Cys Asn<br>2360 2365 2370 |      |      |
| Cys Val Asn Ser Thr Val Ser Cys Pro Leu Glu Tyr Leu Ala Ser<br>2375 2380 2385 |      |      |
| Thr Ala Thr Asn Asp Cys Glu Cys Thr Thr Thr Thr Cys Leu Pro<br>2390 2395 2400 |      |      |
| Asp Lys Val Cys Val His Arg Ser Thr Ile Tyr Pro Val Glu Glu<br>2405 2410 2415 |      |      |
| Phe Tyr Glu Glu Gly Cys Asp Val Cys Thr Cys Thr Asp Met Glu<br>2420 2425 2430 |      |      |
| Asp Ala Val Met Glu Leu Arg Val Ala Glu Cys Ser Glu Lys Pro<br>2435 2440 2445 |      |      |
| Cys Glu Asp Ser Cys Arg Ser Glu Phe Thr Tyr Val Leu His Glu<br>2450 2455 2460 |      |      |
| Gly Glu Cys Cys Gly Arg Cys Leu Pro Ser Ala Cys Glu Val Val<br>2465 2470 2475 |      |      |
| Thr Glu Ser Pro Arg Glu Asp Ser Glu Ser Ser Thr Lys Ser Val<br>2480 2485 2490 |      |      |
| Gly Ser Glu Trp Glu Asp Pro Cys Leu Ile Asn Glu Cys Val Arg<br>2495 2500 2505 |      |      |
| Val Lys Glu Glu Val Phe Ile Glu Glu Arg Asn Val Ser Cys Pro<br>2510 2515 2520 |      |      |
| Glu Leu Glu Val Pro Val Cys Pro Ser Glu Phe Glu Leu Ser Cys<br>2525 2530 2535 |      |      |
| Lys Thr Ser His Cys Cys Pro Ser Cys Arg Cys Glu Arg Met Glu<br>2540 2545 2550 |      |      |
| Ala Cys Met Leu Asn Glu Thr Val Ile Glu Pro Glu Lys Thr Val<br>2555 2560 2565 |      |      |
| Met Ile Asp Val Cys Thr Thr Cys Arg Cys Met Val Glu Val Glu<br>2570 2575 2580 |      |      |
| Val Ile Ser Glu Phe Lys Leu Glu Cys Arg Lys Thr Thr Cys Asn<br>2585 2590 2595 |      |      |
| Pro Cys Pro Leu Glu Tyr Lys Glu Glu Asn Asn Thr Glu Glu Cys<br>2600 2605 2610 |      |      |
| Cys Glu Arg Cys Leu Pro Thr Ala Cys Thr Ile Glu Leu Arg Glu<br>2615 2620 2625 |      |      |
| Gly Glu Ile Met Thr Leu Lys Arg Asp Glu Thr Leu Glu Asp Glu<br>2630 2635 2640 |      |      |

# ES 2 986 574 T3

Cys Asp Thr His Phe Cys Lys Val Asn Glu Arg Gly Glu Tyr Phe  
 2645 2650 2655  
 Val Glu Lys Arg Val Thr Gly Cys Pro Pro Phe Asp Glu His Lys  
 2660 2665 2670  
 Cys Ile Ala Glu Glu Gly Iys Ile Met Cys Ile Pro Gly Thr Cys  
 2675 2680 2685  
 Cys Asp Thr Cys Glu Glu Pro Glu Cys Asn Asp Ile Thr His Arg  
 2690 2695 2700  
  
 Leu Glu Tyr Val Lys Val Gly Ser Cys Lys Ser Glu Val Glu Val  
 2705 2710 2715  
 Asp Ile His Tyr Cys Glu Gly Lys Cys Ala Ser Lys Ala Met Tyr  
 2720 2725 2730  
 Ser Ile Asp Ile Asn Asp Val Glu Asp Glu Cys Ser Cys Cys Ser  
 2735 2740 2745  
 Pro Thr Arg Thr Glu Pro Met Glu His Cys Thr Asn Gly Ser Val  
 2750 2755 2760  
 Val Tyr His Glu Val Leu Asn Ala Met Glu Cys Lys Cys Ser Pro  
 2765 2770 2775  
 Arg Lys Cys Ser Lys  
 2780

### SEQ ID NO:3

Ser Ile Ser Cys Arg Pro Pro Met Val Lys Ile Val Cys Pro His Asp  
 1 5 10 15  
 Asn Ile Arg Ala Glu Gly Leu Glu Cys Thr Iys Thr Cys Glu Asn Tyr  
 20 25 30  
 Asp Leu Glu Cys Met Ser Met Gly Cys Val Ser Gly Cys Leu Cys Pro  
 35 40 45  
 Pro Gly Met Val Arg His Glu Asn Arg Cys Val Ala Leu Glu Arg Cys  
 50 55 60  
 Pro Cys Phe His Glu Glu Lys Glu Tyr His Pro Gly Glu Thr Val Lys  
 65 70 75 80  
 Ile Gly Cys Asn Thr Cys Val Cys Arg Asp Arg Lys Trp Asn Cys Thr  
 85 90 95  
 Asp His Val Cys Asp His Thr Cys Ser Thr Ile Gly Met Ala His Tyr  
 100 105 110  
 Ile Thr Phe Asp Gly Leu Lys Tyr Ile Phe Pro Gly Glu Cys Glu Tyr  
 115 120 125  
 Val Leu Val Glu Asp Tyr Cys Gly Ser Asn Pro Gly Thr Phe Arg Ile  
 130 135 140

# ES 2 986 574 T3

Ieu Val Gly Asn Lys Gly Cys Ser His Pro Ser Val Lys Cys Lys Lys  
 148 158 158 158  
 Arg Val Thr Ile Ieu Val Glu Gly Cys Ile Glu Ile Phe Asp Cys  
 168 170 178  
 Glu Val Asn Val Iys Arg Pro Met Lys Asp Glu Thr His Phe Glu Val  
 188 188 190  
 Val Glu Ser Gly Arg Tyr Ile Ile Ieu Ieu Glu Iys Ala Leu Ser  
 198 200 205  
 Val Val Trp Asp Arg His Leu Ser Ile Ser Val Val Ieu Lys Glu Thr  
 210 215 220  
 Tyr Glu Glu Lys Val Cys Glu Ieu Cys Gly Asn Phe Asp Gly Ile Glu  
 225 230 235 240  
 Asn Asn Asp Leu Thr Ser Ser Asn Ieu Glu Glu Asp Trp Val  
 245 250 255  
 Asp Phe Cys Asn Ser Trp Lys Val Ser Ser Glu Cys Ala Asp Thr Arg  
 260 265 270  
 Lys Val Pro Leu Asp Ser Ser Pro Ala Thr Cys His Asn Asn Ile Met  
 275 280 285  
 Lys Glu Thr Met Val Asp Ser Ser Cys Arg Ile Leu Thr Ser Asp Val  
 290 295 300  
 Phe Glu Asp Cys Asn Iys Leu Val Asp Pro Glu Pro Tyr Ieu Asp Val  
 305 310 315 320  
 Cys Ile Tyr Asp Thr Cys Ser Cys Glu Ser Ile Gly Asp Cys Ala Cys  
 325 330 335  
 Phe Cys Asp Thr Ile Ala Ala Tyr Ala His Val Cys Ala Glu His Gly  
 340 345 350  
 Lys Val Val Thr Trp Arg Thr Ala Thr Leu Cys Pro Glu Ser Cys Glu  
 355 360 365  
 Glu Arg Asn Ieu Arg Glu Asn Glu Tyr Glu Cys Glu Trp Arg Tyr Asn  
 370 375 380  
 Ser Cys Ala Pro Ala Cys Glu Val Thr Cys Glu His Pro Glu Pro Leu  
 385 390 395 400  
 Ala Cys Pro Val Glu Cys Val Glu Gly Cys His Ala His Cys Pro Pro  
 405 410 415  
 Gly Lys Ile Leu Asp Glu Leu Leu Glu Thr Cys Val Asp Pro Glu Asp  
 420 425 430  
 Cys Pro Val Cys Glu Val Ala Gly Arg Arg Phe Ala Ser Gly Lys Lys  
 435 440 445  
 Val Thr Leu Asn Pro Ser Asp Pro Glu His Cys Glu Ile Cys His Cys  
 450 455 460

# ES 2 986 574 T3

Asp Val Val Asn Leu Thr Cys Glu Ala Cys Glu Glu Pro Gly Gly Leu  
 462 470 475 480  
 Val Val Pro Pro Thr Asp Ala Pro Val Ser Pro Thr Thr Leu Tyr Val  
 485 490 495  
 Glu Asp Ile Ser Glu Pro Pro Leu His Asp Phe Tyr Cys Ser Arg Leu  
 500 505 510  
 Leu Asp Leu Val Phe Leu Leu Asp Gly Ser Ser Arg Leu Ser Glu Ala  
 515 520 525  
 Glu Phe Glu Val Leu Lys Ala Phe Val Val Asp Met Met Glu Arg Leu  
 530 535 540  
 Arg Ile Ser Glu Lys Pro Val Arg Val Ala Val Glu Tyr His Asp  
 545 550 555 560  
 Gly Ser His Ala Tyr Ile Gly Leu Lys Asp Arg Lys Arg Pro Ser Glu  
 565 570 575  
 Leu Arg Arg Ile Ala Ser Glu Val Lys Tyr Ala Gly Ser Glu Val Ala  
 580 585 590  
 Ser Thr Ser Glu Val Leu Lys Tyr Thr Leu Phe Glu Ile Phe Ser Lys  
 595 600 605  
 Ile Asp Arg Pro Glu Ala Ser Arg Ile Thr Leu Leu Leu Met Ala Ser  
 610 615 620  
 Glu Glu Pro Glu Arg Met Ser Arg Asn Phe Val Arg Tyr Val Glu Gly  
 625 630 635 640  
 Leu Lys Lys Lys Val Ile Val Ile Pro Val Gly Ile Gly Pro His  
 645 650 655  
 Ala Asn Leu Lys Glu Ile Arg Leu Ile Glu Lys Glu Ala Pro Glu Asn  
 660 665 670  
 Lys Ala Phe Val Leu Ser Ser Val Asp Glu Leu Glu Glu Arg Asp  
 675 680 685  
 Glu Ile Val Ser Tyr Leu Lys Asp Leu Ala Pro Glu Ala Pro Pro Pro  
 690 695 700  
 Thr Leu Pro Pro Asp Met Ala Glu Val Thr Val Gly Pro Gly Leu Leu  
 705 710 715 720  
 Gly Val Ser Thr Leu Gly Pro Lys Arg Asn Ser Met Val Leu Asp Val  
 725 730 735  
 Ala Phe Val Leu Glu Gly Ser Asp Lys Ile Gly Glu Ala Asp Phe Asn  
 740 745 750  
 Arg Ser Lys Glu Phe Met Glu Glu Val Ile Glu Arg Met Asp Val Gly  
 755 760 765  
 Glu Asp Ser Ile His Val Thr Val Leu Glu Tyr Ser Tyr Met Val Thr  
 770 775 780  
 Val Glu Tyr Pro Phe Ser Glu Ala Glu Ser Lys Gly Asp Ile Leu Glu

# ES 2 986 574 T3

| 780                                                             | 780 | 780  | 800 |
|-----------------------------------------------------------------|-----|------|-----|
| Arg Val Arg Gln Ile Arg Tyr Gln Gly Gly Asn Arg Thr Asn Thr Gly |     |      |     |
| 805                                                             |     | 810  |     |
| Leu Ala Leu Arg Tyr Leu Ser Asp His Ser Phe Leu Val Ser Gln Gly |     |      |     |
| 820                                                             | 825 |      | 830 |
| Asp Arg Gln Ala Pro Asn Leu Val Tyr Met Val Thr Gly Asn Pro     |     |      |     |
| 835                                                             |     | 840  |     |
| Ala Ser Asp Gln Ile Lys Arg Leu Pro Gly Asp Ile Gln Val Val Pro |     |      |     |
| 850                                                             |     | 855  |     |
| Ile Gly Val Gly Pro Asn Ala Asn Val Gln Gln Leu Gln Arg Ile Gly |     |      |     |
| 865                                                             |     | 870  |     |
| Trp Pro Asn Ala Pro Ile Leu Ile Gln Asp Phe Gln Thr Leu Pro Arg |     |      |     |
| 880                                                             |     | 885  |     |
| Gly Ala Phe Asp Leu Val Leu Gln Arg Cys Cys Ser Gly Gln Gly Leu |     |      |     |
| 890                                                             |     | 895  |     |
| Gln Ile Pro Thr Leu Ser Pro Ala Pro Asp Cys Ser Gln Pro Leu Asp |     |      |     |
| 910                                                             |     | 920  |     |
| Val Ile Leu Leu Leu Asp Gly Ser Ser Ser Phe Pro Ala Ser Tyr Phe |     |      |     |
| 930                                                             |     | 935  |     |
| Asp Glu Met Lys Ser Phe Ala Lys Ala Phe Ile Ser Lys Ala Asn Ile |     |      |     |
| 945                                                             |     | 950  |     |
| Gly Pro Arg Leu Thr Gln Val Ser Val Leu Gln Tyr Gly Ser Ile Thr |     |      |     |
| 960                                                             |     | 970  |     |
| Thr Ile Asp Val Pro Trp Asn Val Val Pro Gln Lys Ala His Leu Leu |     |      |     |
| 980                                                             |     | 985  |     |
| Ser Leu Val Asp Val Met Gln Arg Glu Gly Pro Ser Gln Ile Gly     |     |      |     |
| 995                                                             |     | 1000 |     |
| Asp Ala Ile Gln Gln Phe Ala Val Arg Tyr Ile Thr Ser Gln Met His |     |      |     |
| 1010                                                            |     | 1015 |     |
| Gly Ala Arg Pro Gly Ala Ser Lys Ala Val Val Ile Leu Val Thr     |     |      |     |
| 1025                                                            |     | 1030 |     |
| Asp Val Ser Val Asp Ser Val Asp Ala Ala Ala Asp Ala Ala Arg     |     |      |     |
| 1040                                                            |     | 1045 |     |
| Ser Asn Arg Val Thr Val Phe Pro Ile Gly Ile Gly Asp Arg Tyr     |     |      |     |
| 1055                                                            |     | 1060 |     |
| Asp Ala Ala Gln Leu Arg Ile Leu Ala Gly Pro Ala Gly Asp Ser     |     |      |     |
| 1070                                                            |     | 1075 |     |
| Asn Val Val Lys Leu Gln Arg Ile Gln Asp Leu Pro Thr Met Val     |     |      |     |
| 1085                                                            |     | 1090 |     |
| Thr Leu Gly Asn Ser Phe Leu His Lys Leu Cys Ser Gly Phe Val     |     |      |     |
| 1100                                                            |     | 1105 |     |

# ES 2 986 574 T3

Arg Ile Cys Met Asp Glu Asp Gly Asn Glu Lys Arg Pro Gly Asp  
 1118 1120 1123  
 Val Trp Thr Leu Pro Asp Glu Cys His Thr Val Thr Cys Glu Pro  
 1120 1122 1124  
 Asp Gly Cys Thr Ieu Leu Lys Ser His Arg Val Asn Cys Asp Arg  
 1125 1126 1127  
 Gly Ieu Arg Pro Ser Cys Pro Asn Ser Glu Ser Pro Val Lys Val  
 1128 1129 1130  
 Glu Glu Thr Cys Gly Cys Arg Trp Thr Cys Pro Cys Val Cys Thr  
 1132 1130 1133  
 Gly Ser Ser Thr Arg His Ile Val Thr Phe Asp Gly Cys Asn Phe  
 1136 1137 1138  
 Lys Leu Thr Cys Ser Cys Ser Tyr Val Leu Phe Glu Asn Lys Glu  
 1205 1210 1215  
 Glu Asp Leu Glu Val Ile Leu His Asn Cys Ala Cys Ser Pro Gly  
 1220 1222 1223  
 Ala Arg Cys Gly Cys Met Lys Ser Ile Glu Val Lys His Ser Ala  
 1236 1240 1244  
 Leu Ser Val Glu Leu His Ser Asp Met Glu Val Thr Val Asn Gly  
 1256 1255 1260  
 Arg Leu Val Ser Val Pro Tyr Val Gly Gly Asn Met Glu Val Asn  
 1278 1279 1275  
 Val Tyr Cys Ala Ile Met His Glu Val Arg Phe Asn His Leu Gly  
 1286 1285 1288  
 His Ile Phe Thr Phe Thr Pro Glu Asn Asn Glu Phe Glu Leu Glu  
 1295 1300 1303  
 Leu Ser Pro Lys Thr Phe Ala Ser Lys Thr Tyr Gly Leu Cys Gly  
 1310 1315 1318  
 Ile Cys Asp Glu Asn Cys Ala Asn Asp Phe Met Leu Arg Asp Gly  
 1325 1328 1335  
 Thr Val Thr Thr Asp Phe Lys Thr Leu Val Glu Glu Phe Thr Val  
 1340 1345 1350  
 Glu Arg Pro Gly Glu Thr Cys Glu Pro Ile Leu Glu Glu Glu Cys  
 1368 1366 1363  
 Leu Val Pro Asp Ser Ser His Cys Glu Val Leu Leu Leu Pro Leu  
 1370 1375 1380  
 Phe Ala Glu Cys His Lys Val Leu Ala Pro Ala Thr Phe Tyr Ala  
 1389 1390 1395  
 Ile Cys Glu Glu Asp Ser Cys His Glu Glu Glu Val Cys Glu Val  
 1400 1405 1410

# ES 2 986 574 T3

Ile Ala Ser Tyr Ala His Leu Cys Arg Thr Asn Gly Val Cys Val  
 1418 1420 1422  
 Asp Trp Arg Thr Pro Asp His Cys Ala Met Ser Cys Pro Pro Ser  
 1430 1432 1440  
 Leu Val Tyr Asn His Cys Glu His Gly Cys Pro Arg His Cys Asp  
 1445 1450 1455  
 Gly Asn Val Ser Ser Cys Gly Asp His Pro Ser Glu Gly Cys Pro  
 1460 1462 1470  
 Cys Pro Pro Asp Lys Val Met Leu Glu Gly Ser Cys Val Pro Glu  
 1475 1480 1485  
 Glu Ala Cys Thr Glu Cys Ile Gly Glu Asp Gly Val Cys His Glu  
 1490 1495 1500  
 Pro Leu Glu Ala Trp Val Pro Asp His Glu Pro Cys Glu Ile Cys  
 1505 1510 1515  
 Thr Cys Leu Ser Gly Asp Lys Val Asn Cys Thr Thr Glu Pro Cys  
 1520 1525 1530  
 Pro Thr Ala Lys Ala Pro Thr Cys Gly Leu Cys Glu Val Ala Arg  
 1535 1540 1545  
 Leu Arg Glu Asn Ala Asp Glu Cys Cys Pro Glu Tyr Glu Cys Val  
 1550 1555 1560  
 Cys Asp Pro Val Ser Cys Asp Leu Pro Pro Val Pro His Cys Glu  
 1565 1570 1575  
 Arg Glu Leu Glu Pro Thr Leu Thr Asn Pro Glu Glu Cys Arg Pro  
 1580 1585 1590  
 Asn Thr Thr Cys Ala Cys Arg Lys Glu Glu Cys Lys Arg Val Ser  
 1595 1600 1605  
 Pro Pro Ser Cys Pro Pro His Arg Leu Pro Thr Leu Arg Lys Thr  
 1610 1615 1620  
 Glu Cys Cys Asp Glu Tyr Glu Cys Ala Cys Asn Cys Val Asn Ser  
 1625 1630 1635  
 Thr Val Ser Cys Pro Leu Glu Tyr Leu Ala Ser Thr Ala Thr Asn  
 1640 1645 1650  
 Asp Cys Glu Cys Thr Thr Thr Cys Leu Pro Asp Lys Val Cys  
 1655 1660 1665  
 Val His Arg Ser Thr Ile Tyr Pro Val Glu Glu Ser Trp Glu Glu  
 1670 1675 1680  
 Gly Cys Asp Val Cys Thr Cys Thr Asp Met Glu Asp Ala Val Met  
 1685 1690 1695  
 Gly Leu Arg Val Ala Glu Cys Ser Glu Lys Pro Cys Glu Asp Ser  
 1700 1705 1710  
 Cys Arg Ser Gly Ile Thr Tyr Val Leu His Glu Gly Glu Cys Cys

# ES 2 986 574 T3

| 1718                                                                          | 1720 | 1722 |
|-------------------------------------------------------------------------------|------|------|
| Gly Arg Cys Leu Pro Ser Ala Cys Glu Val Val Thr Cys Ser Pro<br>1730 1739 1746 |      |      |
| Arg Gly Asp Ser His Ser Ser Thr Lys Ser Val Gly Ser Glu Thr<br>1746 1756 1754 |      |      |
| Ala Ser Pro Glu Asn Pro Cys Ile Asn Glu Cys Val Arg Val<br>1760 1765 1770     |      |      |
| Lys Glu Glu Val Phe Ile Glu Glu Arg Asn Val Ser Cys Pro Glu<br>1775 1780 1785 |      |      |
| Ile Glu Val Pro Val Cys Pro Ser Gly Thr Glu Ile Ser Cys Lys<br>1790 1791 1800 |      |      |
| Thr Ser Ala Cys Cys Pro Ser Cys Arg Cys Glu Arg Met Glu Ala<br>1805 1810 1815 |      |      |
| Cys Met Leu Asn Gly Thr Val Ile Gly Pro Gly Lys Thr Val Met<br>1820 1826 1830 |      |      |
| Ile Asp Val Cys Thr Thr Cys Arg Cys Met Val Glu Val Glu Val<br>1835 1840 1845 |      |      |
| Ile Ser Gly Phe Lys Leu Glu Cys Arg Lys Thr Thr Cys Asn Pro<br>1850 1855 1860 |      |      |
| Cys Pro Leu Gly Tyr Lys Glu Glu Asn Asn Thr Gly Glu Cys Cys<br>1865 1870 1875 |      |      |
| Gly Arg Cys Ile Pro Thr Ala Cys Thr Ile Glu Ile Arg Gly Gly<br>1880 1885 1890 |      |      |
| Glu Ile Met Thr Leu Lys Arg Asp Glu Thr Leu Glu Asp Gly Cys<br>1895 1900 1905 |      |      |
| Asp Thr His Phe Cys Lys Val Asn Glu Arg Gly Glu Tyr Phe Trp<br>1910 1915 1920 |      |      |
| Glu Lys Arg Val Thr Gly Cys Pro Ile Phe Asp Glu His Lys Cys<br>1925 1930 1935 |      |      |
| Leu Ala Glu Gly Gly Lys Ile Met Lys Ile Pro Gly Thr Cys Cys<br>1940 1945 1950 |      |      |
| Asp Thr Cys Glu Glu Pro Glu Cys Asn Asp Ile Thr His Arg Leu<br>1955 1960 1965 |      |      |
| Glu Tyr Val Lys Val Gly Ser Cys Lys Ser Glu Val Glu Val Asp<br>1970 1975 1980 |      |      |
| Ile His Tyr Cys Glu Gly Lys Cys Ala Ser Lys Ala Met Tyr Ser<br>1985 1990 1995 |      |      |
| Ile Asp Ile Asn Asp Val Glu Asp Glu Cys Ser Cys Cys Ser Pro<br>2000 2005 2010 |      |      |
| Thr Arg Thr Glu Pro Met Glu Val Ala Leu His Cys Thr Asn Gly<br>2015 2020 2025 |      |      |

## ES 2 986 574 T3

Ser Val Val Tyr His Glu Val Ieu Asn Ala Met Glu Cys Lys Cys  
2030 2035 2040

Ser Pro Arg Lys Cys Ser Lys  
2045 2050