

MÉTODOS PARA TRATAR PÉNFIGO MEDIANTE LA ADMINISTRACIÓN DE (R)-
2-[3-[4-AMINO-3-(2-FLUORO-4-FENOXI-FENIL)PIRAZOLO[3,4-D]PIRIMIDIN-1-
IL]PIPERIDINA-1-CARBONIL]-4-METIL-4-[4-(OXETAN-3-IL)PIPERAZIN-1-
IL]PENT-2-ENONITRILLO

Esta solicitud reivindica prioridad sobre la Solicitud Provisional de EE. UU. No. 62/913.029, presentada el 9 de octubre, 2019, y Solicitud Provisional de EE. UU. No. 62/942.877, presentada el 3 de diciembre, 2019, los contenidos de cada una de las cuales se incorporan en la presente memoria por referencia en su totalidad.

En la presente memoria se describen métodos para tratar pénfigo, tal como, p. ej., pénfigo vulgar (PV) o pénfigo foliáceo (PF), en un paciente humano que lo necesita, mediante la administración al paciente humano de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo, tales como, p. ej., métodos que comprenden administrar al paciente una dosis de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo una vez al día (QD) o dos veces al día (BID). En la presente memoria también se describen métodos para conseguir determinados resultados en una población de pacientes humanos que está siendo sometida a tratamiento para pénfigo que comprenden administrar a cada miembro de la población de pacientes humanos (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo.

La tirosina quinasa de agammaglobulinemia de Bruton (BTK) es un elemento de señalización esencial aguas abajo del receptor de las células B (BCR), receptor de Fc-gamma (FcγR), y receptor de Fc-épsilon (FcεR). La BTK es una tirosina quinasa

no de receptor y un miembro de la familia de quinasas TEC. La BTK es esencial para la maduración del linaje de células B, y la inhibición de la actividad de BTK en las células produce cambios fenotípicos consistentes con el bloqueo del BCR. De manera ilustrativa, la inhibición de BTK da lugar a la regulación a la baja de diversas actividades de las células B, incluyendo la proliferación, diferenciación, maduración, y supervivencia celular, y la regulación al alza de la apoptosis.

En lugar de actuar de una manera “interruptor de encendido/apagado”, la BTK puede verse mejor como un “modulador” de la función inmune (Crofford LJ et al., 2016; Pal Singh S et al., 2018). Las informaciones importantes acerca de la función de BTK provienen de los análisis de pérdida de función en los seres humanos y ratones. Los individuos con mutaciones de pérdida de función en el gen de BTK desarrollan agammaglobulinemia ligada a X (XLA), caracterizada por una ausencia completa de células B circulantes y células plasmáticas, y niveles muy bajos de inmunoglobulinas de todas las clases (Tsukada 1993, Vetrie 1993). Esto indica el potencial de la inhibición de BTK para suprimir la producción de autoanticuerpos que se piensa que es importante en el desarrollo de las enfermedades autoinmunes, tales como, p. ej., pénfigo vulgar (PV).

Aunque la BTK no se expresa en las células T, células asesinas naturales, y células plasmáticas y no tiene funciones directas trazables en las células T y células plasmáticas (Sideras y Smith 1995; Mohamed et al., 2009), la enzima también regula la activación de otras células hematopoyéticas, tales como basófilos, mastocitos, macrófagos, neutrófilos, y plaquetas. Por ejemplo, la BTK juega un papel en la activación de neutrófilos, que son participantes clave en la respuesta inflamatoria que contribuye a la curación de heridas, pero también puede causar daño tisular (Volmering S et al., 2016).

De acuerdo con esto, un inhibidor selectivo de BTK tiene el potencial de dirigirse a múltiples rutas implicadas en la inflamación y autoinmunidad, incluyendo la modulación de las rutas de las células B mediadas por BCR y la inhibición de la liberación de citoquinas inducida por Fc γ R de monocitos y macrófagos, desgranulación de mastocitos inducida por Fc ϵ R, migración de granulocitos, y liberación de mediadores. Sobre la base de estos efectos, un inhibidor selectivo de BTK puede bloquear el inicio y progresión de diversas enfermedades inflamatorias y mitigar el daño tisular que se produce como consecuencia de estas enfermedades. Aunque los individuos con mutaciones de pérdida de función en el gen de BTK tienen una inmunidad humoral disminuida y son susceptibles a infecciones bacterianas y de enterovirus pirógenas, que requieren tratamiento con inmunoglobulina intravenosa, no se predice que la inhibición de BTK en individuos con un sistema inmune intacto produzca una susceptibilidad similar a la infección.

El pénfigo es una enfermedad autoinmune rara mediada por las células B que causa ampollas intraepiteliales debilitantes y erosiones en la piel y/o membranas mucosas. Las ampollas intraepidérmicas características observadas en los pacientes con pénfigo se producen por la unión de autoanticuerpos IgG a determinadas proteínas de adhesión desmosomales de queratinocitos 1 y 3 (Dsg1 y Dsg3), dando lugar a una pérdida de la adhesión celular (Amagai M et al., 2012; Diaz LA et al., 2000). Por ejemplo, el PV está dirigido por autoanticuerpos frente a proteínas epidérmicas.

El pénfigo afecta aproximadamente a 0,1-0,5/100.000 personas cada año y lleva aparejada una tasa de mortalidad del 10 %, debido generalmente a infecciones que surgen de tejidos comprometidos y efectos secundarios del tratamiento (Scully et al., 2002; Scully et al., 1999). Como el pénfigo es una enfermedad crónica para la que

no existe cura, la mayor parte de los pacientes con pénfigo son casos existentes. El estándar de cuidado actual para el pénfigo de inicio reciente es alta dosis de corticosteroides (CS) (0,5-1,5 mg/kg/día) (Murrell DF et al., 2018), solos o en combinación con otros fármacos inmunosupresores tales como rituximab, micofenolato mofetil, o azatioprina (Kasperkiewicz M et al., 2017). De manera ilustrativa, el PV responde de manera aguda a los efectos antiinflamatorios de los corticosteroides y en 5 a 35 semanas a la depleción de las células B por terapia anti-CD20 (Horvath et al. 2012).

El rituximab, un anticuerpo monoclonal quimérico frente al marcador de la superficie de las células B, CD20, ha sido aprobado recientemente por la FDA y la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para el tratamiento de pénfigo vulgar (PV) de moderado a grave sobre la base de estudios realizados en pacientes recién diagnosticados con tasas mejoradas de remisión completa (CR) sin esteroides/tratamiento en comparación con CS solo (Joly P et al., 2017; Información sobre Prescripción de RITUXAN; Cianchini et al., 2007). Sin embargo, los pacientes tratados con rituximab todavía requieren dosis de esteroides de moderadas a altas (0,5-1,0 mg/kg/día) durante dos a tres meses antes de que pueda iniciarse la disminución gradual de esteroides, y ningún estudio controlado aleatorizado ha valorado la eficacia de rituximab en pacientes recidivantes o pacientes con pénfigo foliáceo (PF). Otros tratamientos para el pénfigo como inmunoglobulina intravenosa (IVIG), plasmaféresis, y fotoféresis extracorpórea (Harman KE et al., 2017) tienen algunos beneficios, pero todavía deben evaluarse en ensayos controlados aleatorizados o poblaciones mayores de pacientes (Amagai M et al., 2009; Martin LK et al., 2009). Por lo tanto, son muy necesarias terapias inmunomoduladoras de acción rápida, con reducción de la dosis de esteroides, y administradas convenientemente

con perfiles de seguridad mejorados.

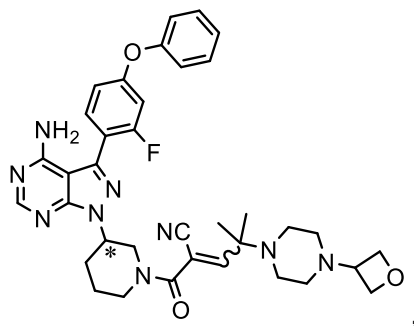
Las células B juegan papeles clave en la producción de autoanticuerpos implicados en la patología del pénfigo y en los mecanismos de tolerancia celular, presentándose por tanto como una diana atractiva para el tratamiento del pénfigo. Por ejemplo, la inhibición de BTK es una estrategia terapéutica llamativa para el pénfigo.

Varios inhibidores de BTK (BTKi) administrados oralmente, incluyendo ibrutinib (PCI-32765) y spebrutinib (CC-292), están comercializados actualmente o en desarrollo clínico para un rango de indicaciones (Lee A et al., 2017). Por ejemplo, el ibrutinib ha proporcionado una validación clínica adicional de la diana BTK y ha sido aprobado recientemente para su uso en seres humanos en linfoma de células del manto, macroglobulinemia de Waldenström, y leucemia linfocítica crónica por la Administración de Alimentos y Fármacos de los EE. UU. (FDA), y también ha demostrado actividad en otras malignidades hematológicas (Wang 2013, Byrd 2013, Prospecto de Imbruvica, 2015). Además, se ha reportado que CC-292 se tolera bien en una población de voluntarios sanos a dosis que proporcionan una ocupación del 100 % de la enzima BTK (Evans 2013). Además, el evobrutinib ha demostrado recientemente eficacia para esclerosis múltiple en un ensayo de Fase 2 (Montalban X et al., 2019). Otros compuestos BTKi están en desarrollo clínico para diversos trastornos mediados por inmunidad, tales como trombocitopenia inmune (NCT03395210), artritis reumatoide (NCT03823378, NCT03682705, NCT03233230), y asma (NCT03944707) (Montalban X et al., 2019; Norman P 2016; Tam CS et al., 2018; Crawford JJ et al., 2018; Min TK et al., 2019; Gillooly KM 2017; Nadeem A et al., 2019).

Aunque los BTKi covalentes, tales como ibrutinib y acalabrutinib, mejoraron respecto a los asuntos de selectividad que caracterizan a muchos inhibidores de

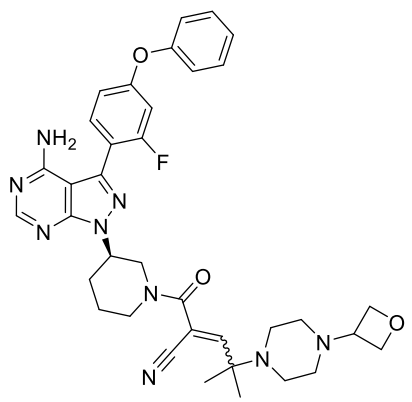
quinasa de primera generación, estos inhibidores son típicamente irreversibles, causando una modificación permanente de las quinasas tanto diana como no diana y efectos secundarios tales como trombocitopenia, anemia, agregación de plaquetas, y hepatotoxicidad (Información sobre Prescripción de RITUXAN, 2018; Drug Record Kinase Inhibitors, 2019; Khan Y et al., 2019; Paydas S, 2019; IMBRUVICA, 2013; Rigg RA et al., 2016; Tang CPS et al., 2018). Por tanto, existe una necesidad de modalidades de tratamiento para las enfermedades mediadas por inmunidad, tales como, p. ej., pénfigo, sobre la base de BTKi con efectos secundarios reducidos.

El compuesto (**I**) es un inhibidor de BTK con la siguiente estructura:



donde *C es un centro estereoquímico. Véase la Publicación PCT No. WO 2014/039899, que se incorpora en la presente memoria por referencia, p. ej., Ejemplo 31.

El (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxy-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo, que tiene la siguiente estructura:



también se conoce como PRN1008 y rilzabrutinib. Este compuesto ha sido descrito en varias publicaciones de patente, tales como, p. ej., las Publicaciones PCT No. WO2014/039899, WO2015/127310, WO2016/100914, WO 2016/105531, y WO2018/005849, los contenidos de cada una de las cuales se incorporan por referencia en la presente memoria.

PRN1008 es un nuevo inhibidor, que es una molécula pequeña, altamente selectiva, de la señalización de las células sanguíneas blancas distintas de las células T a través de la señalización del receptor de las células B, FCγR, y/o FcεR de la ruta de BTK. PRN1008 funciona como un inhibidor de BTK covalente reversible y forma una unión tanto no covalente como covalente con su diana, lo que permite una selectividad aumentada y una inhibición prolongada. En comparación con los BTKi de primera y segunda generación, PRN1008 ha mostrado una reactividad cruzada mínima con otras moléculas y presenta un riesgo bajo de efectos fuera de la diana (Smith PF et al., 2017). De manera importante, la unión reversible de PRN1008 minimiza la probabilidad de péptidos modificados permanentemente (Serafimova IM 2012).

PRN1008 ha mostrado resultados prometedores para el tratamiento de enfermedades mediadas por inmunidad. PRN1008 es el BTKi más avanzado en cuanto a desarrollo para una enfermedad autoinmune (Fase 3, NCT03762265) y el

primer BTKi que se va a evaluar en el tratamiento del pénfigo. En los estudios de Fase 1 de PRN1008 con 114 voluntarios sanos, los niveles de ocupación de la diana BTK se superaron de manera segura y consistente, lo que sugiere que PRN1008 puede ser altamente efectivo en el pénfigo humano y otras enfermedades autoinmunes. Además, los datos de PK/PD preclínicos y clínicos mostraron que los efectos del tratamiento permanecieron incluso después de que el compuesto se aclarara de la circulación, consistente con un tiempo de residencia en la diana prolongado (Hill R et al., 2015) y alta tasa de ocupación (>90 % en cuatro horas) (Smith PF et al., 2015.)

PRN1008 también ha demostrado un perfil de seguridad favorable. Sobre la base de los estudios preclínicos de toxicidad reproductiva, no se espera que PRN1008 dañe el desarrollo fetal o la fertilidad masculina. En un estudio de Fase 1 en voluntarios sanos, los eventos adversos reportados más comúnmente fueron eventos adversos gastrointestinales, incluyendo náusea/vómito y diarrea. No se reportaron eventos adversos graves o muertes, y ningún paciente discontinuó el tratamiento debido a un evento adverso (Smith PF 2017).

Con fecha del 18 de enero, 2018, PRN1008 se había administrado a 21 pacientes con pénfigo (pénfigo vulgar (PV) y pénfigo foliáceo (PF)), 18 de los cuales tuvieron 4 o más semanas de tratamiento con PRN1008. PRN1008 se toleró bien en este estudio. De los 18 pacientes con datos de eficacia, 11 (61 %) cumplieron el punto final primario de “Control de la Actividad de la Enfermedad” (CDA) con una dosis de corticosteroide (CS) de $\leq 0,5$ mg/kg/día (dosis baja de CS) sobre la visita de la Semana 5. Tres pacientes consiguieron CDA sin CS. Dos pacientes requirieron dosis alta de CS temporalmente durante el tratamiento con PRN1008 debido al empeoramiento de la actividad de la enfermedad. Cuatro pacientes consiguieron la remisión completa (CR) con 1 a 20 mg/día de CS, tres consiguieron CR en la Semana

13 (25 %), y uno consiguió CR en la Semana 21.

Los efectos de eficacia de PRN1008 se producen a través de tres mecanismos de acción simultáneos: efectos antiinflamatorios; neutralización de autoanticuerpos patogénicos; y bloqueo de la producción de autoanticuerpos. PRN1008 inhibe las actividades celulares inflamatorias en los mastocitos y neutrófilos (Langrish C et al., 2019). También neutraliza las respuestas autoinmunes mediante el bloqueo de las señales de la región Fc de los anticuerpos y reduce la generación de autoanticuerpos mediante el bloqueo de la activación y maduración de las células B (Langrish C et al., 2019; Langrish CL et al., 2017). Estos efectos se producen sin impactar directamente en las células T o causar la depleción de las células B. PRN1008 mejoró los síntomas y resultados de la enfermedad en ratas con artritis inducida por colágeno (Hill R et al., 2015) y en caninos con PF natural (Murrell DF, 2019), lo que sugiere que PRN1008 inhibe la inflamación y revierte el daño tisular (Langrish CL et al., 2017).

En la presente memoria se discuten los resultados de estudios de Fase 2 con PRN1008 para el tratamiento de PV y PF.

En la presente memoria se describen métodos para tratar pénfigo en un paciente humano que lo necesita que comprenden administrar al paciente humano una dosis de al menos 400 mg de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (PRN1008) una vez al día (QD) durante al menos 14 días.

En algunas modalidades, se administra al paciente humano una dosis de al menos 400 mg de PRN1008 QD durante 14 a 168 días. En algunas modalidades, se administra al paciente humano una dosis de al menos 400 mg de PRN1008 QD durante 14 días. En algunas modalidades, se administra al paciente humano una

dosis de al menos 400 mg de PRN1008 QD durante 28 días. En algunas modalidades, se administra al paciente humano una dosis de al menos 400 mg de PRN1008 QD durante 84 días. En algunas modalidades, se administra al paciente humano una dosis de al menos 400 mg de PRN1008 QD durante 168 días.

En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar al paciente humano una dosis de 400 mg de PRN1008 QD durante al menos 14 días.

En algunas modalidades, se administra al paciente humano una dosis de 400 mg de PRN1008 QD durante 14 a 168 días. En algunas modalidades, se administra al paciente humano una dosis de 400 mg de PRN1008 QD durante 14 días. En algunas modalidades, se administra al paciente humano una dosis de 400 mg de PRN1008 QD durante 28 días. En algunas modalidades, se administra al paciente humano una dosis de 400 mg de PRN1008 QD durante 84 días. En algunas modalidades, se administra al paciente humano una dosis de 400 mg de PRN1008 QD durante 168 días.

En algunas modalidades, los métodos comprenden:

administrar al paciente humano una primera dosis de 400 mg de PRN1008 una vez al día (QD) durante 14 días; y

administrar al paciente humano una segunda dosis de 400 mg de PRN1008 dos veces al día (BID) durante al menos 14 días después de la administración de la primera dosis.

En algunas modalidades, se administra al paciente humano una segunda dosis de 400 mg de PRN1008 BID durante 14 a 154 días después de la administración de la primera dosis.

En algunas modalidades, se administra PRN1008 al paciente humano durante 168 días como máximo.

En algunas modalidades, los métodos comprenden:

administrar al paciente humano una primera dosis de 400 mg de PRN1008 una vez al día (QD) durante 14 días; y

administrar al paciente humano una segunda dosis de 400 mg de PRN1008 dos veces al día (BID) durante 14 días después de la administración de la primera dosis; y

administrar al paciente humano una tercera dosis de 600 mg de PRN1008 dos veces al día (BID) después de la administración de la segunda dosis.

En algunas modalidades, se administra al paciente humano una tercera dosis de 600 mg de PRN1008 BID durante 140 días como máximo después de la administración de la segunda dosis. En algunas modalidades, se administra al paciente humano una tercera dosis de 600 mg de PRN1008 BID durante 56 días después de la administración de la segunda dosis.

En algunas modalidades, se administra PRN1008 al paciente humano durante 168 días como máximo.

En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar PRN1008 en combinación con un primer corticosteroide a una dosis de menos de o igual a 0,5 mg/kg/día ($\leq 0,5$ mg/kg/día).

En algunas modalidades, el primer corticosteroide se elige de prednisona, prednisolona, y metilprednisolona.

En algunas modalidades, el paciente humano se caracteriza por pénfigo sin tratar o recidivante antes de la administración de PRN1008. En algunas modalidades, el paciente humano se caracteriza por pénfigo vulgar sin tratar o recidivante antes de la administración de PRN1008. En algunas modalidades, el paciente humano se caracteriza por pénfigo foliáceo sin tratar o recidivante antes de la administración de

PRN1008.

En algunas modalidades, el paciente humano se caracteriza por una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) de 8 puntos a 60 puntos antes de la administración de PRN1008.

En algunas modalidades, el paciente humano se caracteriza por una dosis de mantenimiento de menos de o igual a 0,5 mg/kg/día ($\leq 0,5$ mg/kg/día) de un segundo corticosteroide antes de la administración de PRN1008.

En algunas modalidades, el segundo corticosteroide se elige de prednisona, prednisolona, y metilprednisolona.

En algunas modalidades, el primer corticosteroide es el mismo que el segundo corticosteroide. En algunas modalidades, el primer corticosteroide no es el mismo que el segundo corticosteroide.

En algunas modalidades, PRN1008 comprende el isómero (E) de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo. En algunas modalidades, PRN1008 comprende el isómero (Z) de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo. En algunas modalidades, PRN1008 comprende una mezcla de los isómeros (E) y (Z) de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo.

En algunas modalidades, los métodos comprenden tratar pénfigo vulgar.

En algunas modalidades, los métodos comprenden tratar pénfigo foliáceo.

En la presente memoria también se describen métodos para tratar pénfigo en un paciente humano que lo necesita que comprenden administrar al paciente humano

una dosis de al menos 400 mg de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (PRN1008) dos veces al día (BID) durante al menos 14 días.

En algunas modalidades, se administra al paciente humano una dosis de al menos 400 mg de PRN1008 BID durante 14 a 84 días. En algunas modalidades, se administra al paciente humano una dosis de al menos 400 mg de PRN1008 BID durante 14 días. En algunas modalidades, se administra al paciente humano una dosis de al menos 400 mg de PRN1008 BID durante 28 días. En algunas modalidades, se administra al paciente humano una dosis de al menos 400 mg de PRN1008 BID durante 84 días.

En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar al paciente humano una dosis de 400 mg de PRN1008 BID durante al menos 14 días.

En algunas modalidades, se administra al paciente humano una dosis de 400 mg de PRN1008 BID durante 14 a 84 días. En algunas modalidades, se administra al paciente humano una dosis de 400 mg de PRN1008 BID durante 14 días. En algunas modalidades, se administra al paciente humano una dosis de 400 mg de PRN1008 BID durante 28 días. En algunas modalidades, se administra al paciente humano una dosis de 400 mg de PRN1008 BID durante 84 días.

En algunas modalidades, los métodos comprenden:

administrar al paciente humano una primera dosis de 400 mg de PRN1008 dos veces al día (BID) durante al menos 14 días; y

administrar al paciente humano una segunda dosis de 500 mg de PRN1008 dos veces al día (BID) después de la administración de la primera dosis.

En algunas modalidades, se administra al paciente humano una primera dosis

de 400 mg de PRN1008 BID durante 14 a 28 días. En algunas modalidades, se administra al paciente humano una primera dosis de 400 mg de PRN1008 BID durante más de 28 días. En algunas modalidades, se administra al paciente humano una primera dosis de 400 mg de PRN1008 BID durante 33 días.

En algunas modalidades, se administra PRN1008 al paciente humano durante 84 días como máximo.

En algunas modalidades, los métodos comprenden:

administrar al paciente humano una primera dosis de 400 mg de PRN1008 dos veces al día (BID) durante al menos 14 días; y

administrar al paciente humano una segunda dosis de 600 mg de PRN1008 dos veces al día (BID) después de la administración de la primera dosis.

En algunas modalidades, se administra al paciente humano una primera dosis de 400 mg de PRN1008 BID durante 14 a 28 días. En algunas modalidades, se administra al paciente humano una primera dosis de 400 mg de PRN1008 BID durante más de 28 días. En algunas modalidades, se administra al paciente humano una primera dosis de 400 mg de PRN1008 BID durante 22 días. En algunas modalidades, se administra al paciente humano una primera dosis de 400 mg de PRN1008 BID durante 56 días.

En algunas modalidades, se administra PRN1008 al paciente humano durante 84 días como máximo.

En algunas modalidades, los métodos comprenden:

administrar al paciente humano una primera dosis de 400 mg de PRN1008 dos veces al día (BID) durante al menos 14 días;

administrar al paciente humano una segunda dosis de 500 mg de PRN1008 dos veces al día (BID) durante al menos 14 días después de la administración de la

primera dosis; y

administrar al paciente humano una tercera dosis de 600 mg de PRN1008 dos veces al día (BID) después de la administración de la segunda dosis.

En algunas modalidades, se administra al paciente humano una primera dosis de 400 mg de PRN1008 BID durante 14 a 28 días. En algunas modalidades, se administra al paciente humano una primera dosis de 400 mg de PRN1008 BID durante más de 28 días.

En algunas modalidades, se administra al paciente humano una segunda dosis de 500 mg de PRN1008 BID durante 14 a 28 días después de la administración de la primera dosis.

En algunas modalidades, se administra PRN1008 al paciente humano durante 84 días como máximo.

En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar PRN1008 en combinación con un primer corticosteroide a una dosis de menos de o igual a 0,5 mg/kg/día ($\leq 0,5$ mg/kg/día).

En algunas modalidades, el primer corticosteroide se elige de prednisona, prednisolona, y metilprednisolona.

En algunas modalidades, el paciente humano se caracteriza por pénfigo sin tratar o recidivante antes de la administración de PRN1008. En algunas modalidades, el paciente humano se caracteriza por pénfigo vulgar sin tratar o recidivante antes de la administración de PRN1008. En algunas modalidades, el paciente humano se caracteriza por pénfigo foliáceo sin tratar o recidivante antes de la administración de PRN1008.

En algunas modalidades, el paciente humano se caracteriza por una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) de 8

puntos a 60 puntos antes de la administración de PRN1008. En algunas modalidades, el paciente humano se caracteriza por una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) de 8 puntos a 45 puntos antes de la administración de PRN1008.

En algunas modalidades, el paciente humano se caracteriza por una dosis de mantenimiento de menos de o igual a 0,5 mg/kg/día ($\leq$ 0,5 mg/kg/día) de un segundo corticosteroide antes de la administración de PRN1008.

En algunas modalidades, el segundo corticosteroide se elige de prednisona, prednisolona, y metilprednisolona.

En algunas modalidades, el primer corticosteroide es el mismo que el segundo corticosteroide. En algunas modalidades, el primer corticosteroide no es el mismo que el segundo corticosteroide.

En algunas modalidades, PRN1008 comprende el isómero (E) de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo. En algunas modalidades, PRN1008 comprende el isómero (Z) de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo. En algunas modalidades, PRN1008 comprende una mezcla de los isómeros (E) y (Z) de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo.

En algunas modalidades, los métodos comprenden tratar pénfigo vulgar.

En algunas modalidades, los métodos comprenden tratar pénfigo foliáceo.

MODALIDADES DE EJEMPLO 1:

Sin limitación, algunas modalidades de la descripción incluyen:

1. Un método para tratar pénfigo en un paciente humano que lo necesita que comprende administrar al paciente humano una dosis de al menos 400 mg de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (PRN1008) una vez al día (QD) durante al menos 14 días.
2. El método de la Modalidad 1, que comprende administrar al paciente humano una dosis de al menos 400 mg de PRN1008 QD durante 14 a 168 días.
3. El método de la Modalidad 1 o 2, que comprende administrar al paciente humano una dosis de al menos 400 mg de PRN1008 QD durante 14 días.
4. El método de la Modalidad 1 o 2, que comprende administrar al paciente humano una dosis de al menos 400 mg de PRN1008 QD durante 28 días.
5. El método de la Modalidad 1 o 2, que comprende administrar al paciente humano una dosis de al menos 400 mg de PRN1008 QD durante 84 días.
6. El método de la Modalidad 1 o 2, que comprende administrar al paciente humano una dosis de al menos 400 mg de PRN1008 QD durante 168 días.
7. El método de la Modalidad 1, que comprende administrar al paciente humano una dosis de 400 mg de PRN1008 QD durante al menos 14 días.
8. El método de la Modalidad 1 o 7, que comprende administrar al paciente humano una dosis de 400 mg de PRN1008 QD durante 14 a 168 días.
9. El método de cualquiera de las Modalidades 1, 7, u 8, que comprende administrar al paciente humano una dosis de 400 mg de PRN1008 QD durante 14 días.
10. El método de cualquiera de las Modalidades 1, 7, u 8, que comprende

administrar al paciente humano una dosis de 400 mg de PRN1008 QD durante 28 días.

11. El método de cualquiera de las Modalidades 1, 7, u 8, que comprende administrar al paciente humano una dosis de 400 mg de PRN1008 QD durante 84 días.

12. El método de cualquiera de las Modalidades 1, 7, u 8, que comprende administrar al paciente humano una dosis de 400 mg de PRN1008 QD durante 168 días.

13. El método de la Modalidad 1, que comprende:
administrar al paciente humano una primera dosis de 400 mg de PRN1008 QD durante 14 días; y
administrar al paciente humano una segunda dosis de 400 mg de PRN1008 dos veces al día (BID) durante al menos 14 días después de la administración de la primera dosis.

14. El método de la Modalidad 13, que comprende administrar al paciente humano una segunda dosis de 400 mg de PRN1008 BID durante 14 a 154 días después de la administración de la primera dosis.

15. El método de la Modalidad 1, que comprende:
administrar al paciente humano una primera dosis de 400 mg de PRN1008 QD durante 14 días; y
administrar al paciente humano una segunda dosis de 400 mg de PRN1008 dos veces al día (BID) durante 14 días después de la administración de la primera dosis; y
administrar al paciente humano una tercera dosis de 600 mg de PRN1008 BID después de la administración de la segunda dosis.

16. El método de la Modalidad 15, que comprende administrar al paciente humano una tercera dosis de 600 mg de PRN1008 BID durante 140 días como máximo después de la administración de la segunda dosis.

17. El método de la Modalidad 15, que comprende administrar al paciente humano una tercera dosis de 600 mg de PRN1008 BID durante 56 días después de la administración de la segunda dosis.

18. Un método para tratar pénfigo en un paciente humano que lo necesita que comprende administrar al paciente humano una dosis de al menos 400 mg de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (PRN1008) dos veces al día (BID) durante al menos 14 días.

19. El método de la Modalidad 18, que comprende administrar al paciente humano una dosis de al menos 400 mg de PRN1008 BID durante 14 a 84 días.

20. El método de la Modalidad 18 o 19, que comprende administrar al paciente humano una dosis de al menos 400 mg de PRN1008 BID durante 14 días.

21. El método de la Modalidad 18 o 19, que comprende administrar al paciente humano una dosis de al menos 400 mg de PRN1008 BID durante 28 días.

22. El método de la Modalidad 18 o 19, que comprende administrar al paciente humano una dosis de al menos 400 mg de PRN1008 BID durante 84 días.

23. El método de la Modalidad 18, que comprende administrar al paciente humano una dosis de 400 mg de PRN1008 BID durante al menos 14 días.

24. El método de la Modalidad 18 o 23, que comprende administrar al paciente humano una dosis de 400 mg de PRN1008 BID durante 14 a 84 días.

25. El método de cualquiera de las Modalidades 18, 23, o 24, que comprende administrar al paciente humano una dosis de 400 mg de PRN1008 BID

durante 14 días.

26. El método de cualquiera de las Modalidades 18, 23, o 24, que comprende administrar al paciente humano una dosis de 400 mg de PRN1008 BID durante 28 días.

27. El método de cualquiera de las Modalidades 18, 23, o 24, que comprende administrar al paciente humano una dosis de 400 mg de PRN1008 BID durante 84 días.

28. El método de la Modalidad 18, que comprende:
administrar al paciente humano una primera dosis de 400 mg de PRN1008 BID durante al menos 14 días; y
administrar al paciente humano una segunda dosis de 500 mg de PRN1008 BID después de la administración de la primera dosis.

29. El método de la Modalidad 28, que comprende administrar al paciente humano una primera dosis de 400 mg de PRN1008 BID durante 14 a 28 días.

30. El método de la Modalidad 28, que comprende administrar al paciente humano una primera dosis de 400 mg de PRN1008 BID durante más de 28 días.

31. El método de la Modalidad 28, que comprende administrar al paciente humano una primera dosis de 400 mg de PRN1008 BID durante 33 días.

32. El método de cualquiera de las Modalidades 28-31, en donde PRN1008 se administra al paciente humano durante 84 días como máximo.

33. El método de la Modalidad 18, que comprende:
administrar al paciente humano una primera dosis de 400 mg de PRN1008 BID durante al menos 14 días; y
administrar al paciente humano una segunda dosis de 600 mg de PRN1008 BID después de la administración de la primera dosis.

34. El método de la Modalidad 33, que comprende administrar al paciente humano una primera dosis de 400 mg de PRN1008 BID durante 14 a 28 días.

35. El método de la Modalidad 33 o 34, que comprende administrar al paciente humano una primera dosis de 400 mg de PRN1008 BID durante 22 días.

36. El método de la Modalidad 33, que comprende administrar al paciente humano una primera dosis de 400 mg de PRN1008 BID durante más de 28 días.

37. El método de la Modalidad 33 o 36, que comprende administrar al paciente humano una primera dosis de 400 mg de PRN1008 BID durante 56 días.

38. El método de cualquiera de las Modalidades 33-37, en donde PRN1008 se administra al paciente humano durante 84 días como máximo.

39. El método de la Modalidad 18, que comprende:

administrar al paciente humano una primera dosis de 400 mg de PRN1008 BID durante al menos 14 días;

administrar al paciente humano una segunda dosis de 500 mg de PRN1008 BID durante al menos 14 días después de la administración de la primera dosis; y

administrar al paciente humano una tercera dosis de 600 mg de PRN1008 BID después de la administración de la segunda dosis.

40. El método de la Modalidad 39, que comprende administrar al paciente humano una primera dosis de 400 mg de PRN1008 BID durante 14 a 28 días.

41. El método de la Modalidad 39 o 40, que comprende administrar al paciente humano una segunda dosis de 500 mg de PRN1008 BID durante 14 a 28 días después de la administración de la primera dosis.

42. El método de cualquiera de las Modalidades 39-41, en donde PRN1008 se administra al paciente humano durante 84 días como máximo.

43. El método de cualquiera de las Modalidades 1-42, que comprende

administrar PRN1008 en combinación con un primer corticosteroide a una dosis de menos de o igual a 0,5 mg/kg/día.

44. El método de la Modalidad 43, en donde el primer corticosteroide se elige de prednisona, prednisolona, y metilprednisolona.

45. El método de cualquiera de las Modalidades 1-44, en donde el paciente humano se caracteriza por pénfigo sin tratar o recidivante antes de la administración de PRN1008.

46. El método de cualquiera de las Modalidades 1-45, en donde el paciente humano se caracteriza por pénfigo vulgar sin tratar o recidivante antes de la administración de PRN1008.

47. El método de cualquiera de las Modalidades 1-46, en donde el paciente humano se caracteriza por pénfigo foliáceo sin tratar o recidivante antes de la administración de PRN1008.

48. El método de cualquiera de las Modalidades 1-47, en donde el paciente humano se caracteriza por una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) de 8 puntos a 60 puntos antes de la administración de PRN1008.

49. El método de cualquiera de las Modalidades 1-48, en donde el paciente humano se caracteriza por una dosis de mantenimiento de menos de o igual a 0,5 mg/kg/día de un segundo corticosteroide antes de la administración de PRN1008.

50. El método de la Modalidad 49, en donde el segundo corticosteroide se elige de prednisona, prednisolona, y metilprednisolona.

51. El método de la Modalidad 49 o 50, en donde el primer corticosteroide es el mismo que el segundo corticosteroide.

52. El método de la Modalidad 49 o 50, en donde el primer corticosteroide

no es el mismo que el segundo corticosteroide.

53. El método de cualquiera de las Modalidades 1-52, en donde PRN1008 comprende el isómero (E) de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo.

54. El método de cualquiera de las Modalidades 1-52, en donde PRN1008 comprende el isómero (Z) de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo.

55. El método de cualquiera de las Modalidades 1-52, en donde PRN1008 comprende una mezcla de los isómeros (E) y (Z) de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo.

56. El método de cualquiera de las Modalidades 1-55, que comprende tratar pénfigo vulgar.

57. El método de cualquiera de las Modalidades 1-55, que comprende tratar pénfigo foliáceo.

58. El método de cualquiera de las Modalidades 1-57, que comprende reducir el uso diario promedio de corticosteroides por el paciente humano.

59. El método de la Modalidad 58, que comprende reducir el uso diario promedio de corticosteroides por el paciente humano al menos un 20 %.

60. El método de la Modalidad 58, que comprende reducir el uso diario promedio de corticosteroides por el paciente humano al menos un 50 %.

61. El método de cualquiera de las Modalidades 1-60, que comprende curar lesiones establecidas de pénfigo.

62. El método de la Modalidad 61, que comprende curar al menos un 50 % de las lesiones establecidas de pénfigo.

63. El método de cualquiera de las Modalidades 1-62, que comprende prevenir la formación de nuevas lesiones de pénfigo.

64. El método de cualquiera de las Modalidades 1-63, que comprende reducir una puntuación cutánea del índice de la actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI).

65. El método de la Modalidad 64, que comprende reducir una puntuación cutánea de PDAI al menos un 20 %.

66. El método de cualquiera de las Modalidades 1-64, en donde el paciente humano se caracteriza por una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) de 0 o 1 después de la administración de PRN1008.

67. El método de la Modalidad 66, en donde el paciente humano se caracteriza por una puntuación cutánea de PDAI de 0 después de la administración de PRN1008.

68. El método de la Modalidad 66, en donde el paciente humano se caracteriza por una puntuación cutánea de PDAI de 1 después de la administración de PRN1008.

69. El método de cualquiera de las Modalidades 1-60, que comprende además conseguir un control de la actividad de la enfermedad de pénfigo.

70. El método de cualquiera de las Modalidades 1-60, que comprende además conseguir un final de la fase de consolidación de pénfigo.

71. El método de la Modalidad 70, en donde más del 60 % de las lesiones establecidas de pénfigo se han curado.

72. El método de cualquiera de las Modalidades 1-60, que comprende

conseguir una remisión completa.

73. El método de cualquiera de las Modalidades 1-72, en donde PRN1008 se administra oralmente al paciente humano.

74. El método de cualquiera de las Modalidades 1-73, en donde PRN1008 se administra al paciente humano en la forma de al menos un comprimido.

75. El método de la Modalidad 74, en donde PRN1008 se administra con un vaso de agua.

76. El método de cualquiera de las Modalidades 1-75, en donde PRN1008 se administra con comida.

77. El método de cualquiera de las Modalidades 1-75, en donde PRN1008 se administra sin comida.

MODALIDADES DE EJEMPLO 2:

Sin limitación, algunas modalidades de la descripción incluyen:

1. Un método para tratar a un paciente humano que padece de pénfigo vulgar (PV) o pénfigo foliáceo (PF) que comprende:

administrar al paciente una dosis de 400 mg de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (PRN1008) una vez al día (QD) durante un mínimo de 14 días hasta un máximo de 168 días.

2. El método de la Modalidad 1, que comprende además administrar al paciente un corticosteroide a una dosis de menos de o igual a 0,5 mg/kg/día ($\leq 0,5$ mg/kg/día).

3. El método de la Modalidad 1 o 2, en donde PRN1008 se administra al paciente durante 14 días.

4. El método de la Modalidad 1 o 2, en donde PRN1008 se administra al

paciente durante 28 días.

5. El método de la Modalidad 1 o 2, en donde PRN1008 se administra al paciente durante 84 días.

6. El método de la Modalidad 1 o 2, en donde PRN1008 se administra al paciente durante 168 días.

7. El método de la Modalidad 1 o 2, que comprende además aumentar escalonadamente la dosis de PRN1008 después de 14 días hasta 400 mg dos veces al día (BID) durante un mínimo de 14 días hasta un máximo de 154 días.

8. El método de la Modalidad 7, que comprende además aumentar escalonadamente la dosis de PRN1008 después de 14 días hasta 600 mg BID hasta un máximo de 140 días.

9. El método de la Modalidad 8, en donde la dosis de 600 mg BID se administra durante 56 días.

10. El método de cualquiera de las Modalidades 1-9, en donde antes de la administración de 400 mg QD de PRN1008, el paciente se mantiene con una terapia de baja dosis de corticosteroide (LDCS) que comprende administrar un corticosteroide a una dosis de $\leq 0,5$ mg/kg/día.

11. El método de cualquiera de las Modalidades 1-10, en donde antes de la administración de 400 mg QD de PRN1008, el paciente tiene (a) PV sin tratar o recidivante; y (b) una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) de 8-60 puntos.

12. El método de la Modalidad 2 o 10, en donde el corticosteroide es prednisona, prednisolona, o metilprednisolona.

13. El método de cualquiera de las Modalidades 1-12, en donde PRN1008 comprende una mezcla de los isómeros (E) y (Z) de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-

fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo.

14. Un método para conseguir un punto final primario en el 27 % al 29 % de una población de pacientes humanos que está siendo sometida a tratamiento para pénfigo vulgar (PV) o pénfigo o pénfigo foliáceo (PF) que comprende administrar a la población de pacientes 400 mg de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (PRN1008) una vez al día (QD) durante 14 días en combinación con un corticosteroide a una dosis de menos de o igual a 0,5 mg/kg/día ($\leq 0,5$ mg/kg/día), en donde antes de la administración de 400 mg QD de PRN1008, la población de pacientes tiene (a) PV sin tratar o recidivante; y (b) una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) de 8-60 puntos, y se mantiene con una terapia de dosis baja de corticosteroide (LDCS) que comprende administrar un corticosteroide a una dosis de $\leq 0,5$ mg/kg/día; en donde el punto final primario comprende el control de la actividad de la enfermedad (CDA) definido como una visita de chequeo médico en la que cesa la formación de nuevas lesiones de PV o PF y empiezan a curarse las lesiones establecidas de PV y PF.

15. Un método para conseguir un punto final primario en el 43 % de una población de pacientes humanos que está siendo sometida a tratamiento para pénfigo vulgar (PV) o pénfigo o pénfigo foliáceo (PF) que comprende administrar a la población de pacientes 400 mg de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (PRN1008) una vez al día (QD) durante 28 días, en donde a lo largo de la administración de PRN1008 a la población de pacientes, también se administra a la población de pacientes un corticosteroide a una dosis de

menos de o igual a 0,5 mg/kg/día ($\leq$ 0,5 mg/kg/día); en donde antes de la administración de 400 mg QD de PRN1008, la población de pacientes tiene (a) PV sin tratar o recidivante; y (b) una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) de 8-60 puntos, y se mantiene con una terapia de dosis baja de corticosteroide (LDCS) que comprende administrar un corticosteroide a una dosis de $\leq$ 0,5 mg/kg/día; en donde el punto final primario comprende el control de la actividad de la enfermedad (CDA) definido como una visita de chequeo médico en la que cesa la formación de nuevas lesiones de PV o PF y empiezan a curarse las lesiones establecidas de PV y PF.

16. Un método para conseguir un punto final primario en el 50 % de una población de pacientes humanos que está siendo sometida a tratamiento para pénfigo vulgar (PV) o pénfigo o pénfigo foliáceo (PF) que comprende administrar a la población de pacientes 400 mg de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (PRN1008) una vez al día (QD) durante 84 días, en donde a lo largo de la administración de PRN1008 a la población de pacientes, también se administra a la población de pacientes un corticosteroide a una dosis de menos de o igual a 0,5 mg/kg/día ($\leq$ 0,5 mg/kg/día); en donde antes de la administración de 400 mg QD de PRN1008, la población de pacientes tiene (a) PV sin tratar o recidivante; y (b) una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) de 8-60 puntos, y se mantiene con una terapia de dosis baja de corticosteroide (LDCS) que comprende administrar un corticosteroide a una dosis de $\leq$ 0,5 mg/kg/día; en donde el punto final primario comprende el control de la actividad de la enfermedad (CDA) definido como una visita de chequeo médico en la que cesa la formación de nuevas lesiones de PV o PF y empiezan a curarse las

lesiones establecidas de PV y PF.

17. Un método para conseguir un punto final primario en el 53 % de una población de pacientes humanos que está siendo sometida a tratamiento para pénfigo vulgar (PV) o pénfigo o pénfigo foliáceo (PF) que comprende administrar a la población de pacientes 400 mg de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (PRN1008) una vez al día (QD) durante 14 días, seguido del aumento escalonado de la dosis de PRN1008 hasta 400 mg BID durante 14 días, en donde a lo largo de la administración de PRN1008 a la población de pacientes, también se administra a la población de pacientes un corticosteroide a una dosis de menos de o igual a 0,5 mg/kg/día ($\leq 0,5$ mg/kg/día); en donde antes de la administración de 400 mg QD de PRN1008, la población de pacientes tiene (a) PV sin tratar o recidivante; y (b) una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) de 8-60 puntos, y se mantiene con una terapia de dosis baja de corticosteroide (LDCS) que comprende administrar un corticosteroide a una dosis de $\leq 0,5$ mg/kg/día; en donde el punto final primario comprende el control de la actividad de la enfermedad (CDA) definido como una visita de chequeo médico en la que cesa la formación de nuevas lesiones de PV o PF y empiezan a curarse las lesiones establecidas de PV y PF.

18. Un método para conseguir un punto final primario en el 80 % de una población de pacientes humanos que está siendo sometida a tratamiento para pénfigo vulgar (PV) o pénfigo o pénfigo foliáceo (PF) que comprende administrar a la población de pacientes 400 mg de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (PRN1008) una vez al día (QD) durante 14 días,

seguido del aumento escalonado de la dosis de PRN1008 hasta 400 mg BID durante 14 días, seguido además del aumento escalonado de la dosis de PRN1008 hasta 600 mg BID durante 56 días, en donde a lo largo de la administración de PRN1008 a la población de pacientes, también se administra a la población de pacientes un corticosteroide a una dosis de menos de o igual a 0,5 mg/kg/día ($\leq 0,5$ mg/kg/día); en donde antes de la administración de 400 mg QD de PRN1008, la población de pacientes tiene (a) PV sin tratar o recidivante; y (b) una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) de 8-60 puntos, y se mantiene con una terapia de dosis baja de corticosteroide (LDCS) que comprende administrar un corticosteroide a una dosis de $\leq 0,5$ mg/kg/día; en donde el punto final primario comprende el control de la actividad de la enfermedad (CDA) definido como una visita de chequeo médico en la que cesa la formación de nuevas lesiones de PV o PF y empiezan a curarse las lesiones establecidas de PV y PF.

19. Un método para conseguir la remisión completa de la enfermedad en el 7 % de una población de pacientes humanos que está siendo sometida a tratamiento para pénfigo vulgar (PV) o pénfigo o pénfigo foliáceo (PF) que comprende administrar a la población de pacientes 400 mg de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (PRN1008) una vez al día (QD) durante 84 días, en donde antes de la administración de 400 mg QD de PRN1008, la población de pacientes tiene (a) PV sin tratar o recidivante; y (b) una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) de 8-60 puntos, y se mantiene con una terapia de dosis baja de corticosteroide (LDCS) que comprende administrar un corticosteroide a una dosis de $\leq 0,5$ mg/kg/día; en donde la remisión completa significa la ausencia de lesiones nuevas y establecidas de PV o PF.

20. Un método para conseguir la remisión completa de la enfermedad en el 13 % de una población de pacientes humanos que está siendo sometida a tratamiento para pénfigo vulgar (PV) o pénfigo o pénfigo foliáceo (PF) que comprende administrar a la población de pacientes 400 mg de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (PRN1008) una vez al día (QD) durante 14 días, seguido del aumento escalonado de la dosis de PRN1008 hasta 400 mg BID durante 14 días, seguido además del aumento escalonado de la dosis hasta 600 mg BID durante 56 días, en donde a lo largo de la administración de PRN1008 a la población de pacientes, también se administra a la población de pacientes un corticosteroide a una dosis de menos de o igual a 0,5 mg/kg/día ($\leq 0,5$ mg/kg/día); en donde antes de la administración de 400 mg QD de PRN1008, la población de pacientes tiene (a) PV sin tratar o recidivante; y (b) una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) de 8-60 puntos, y se mantiene con una terapia de dosis baja de corticosteroide (LDCS) que comprende administrar un corticosteroide a una dosis de $\leq 0,5$ mg/kg/día; en donde la remisión completa significa la ausencia de lesiones nuevas y establecidas de PV o PF.

21. Un método para conseguir la remisión completa de la enfermedad en el 40 % de una población de pacientes humanos que está siendo sometida a tratamiento para pénfigo vulgar (PV) o pénfigo o pénfigo foliáceo (PF) que comprende administrar a la población de pacientes 400 mg de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (PRN1008) una vez al día (QD) durante 14 días, seguido del aumento escalonado de la dosis de PRN1008 hasta 400 mg BID durante 14 días, seguido además del aumento escalonado de la dosis hasta 600 mg BID

durante 140 días, y posteriormente someter a la población de pacientes a seguimiento postratamiento durante 28 días, durante dicho seguimiento, no se administra a la población de pacientes PRN1008 ni corticosteroide; en donde a lo largo de la administración de PRN1008 a la población de pacientes, también se administra a la población de pacientes un corticosteroide a una dosis de menos de o igual a 0,5 mg/kg/día ($\leq 0,5$ mg/kg/día); en donde antes de la administración de 400 mg QD de PRN1008, la población de pacientes tiene (a) PV sin tratar o recidivante; y (b) una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) de 8-60 puntos, y se mantiene con una terapia de dosis baja de corticosteroide (LDCS) que comprende administrar un corticosteroide a una dosis de $\leq 0,5$ mg/kg/día; en donde la remisión completa significa la ausencia de lesiones nuevas y establecidas de PV o PF.

22. Un método para tratar pénfigo vulgar (PV) o pénfigo o pénfigo foliáceo (PF) en una población de pacientes que comprende administrar a la población un régimen de dosificación como sigue:

administrar (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (PRN1008) a una dosis de partida de 400 mg QD (en la semana 1) con aumento escalonado de la dosis permitido en la semana 3 hasta 400 mg BID y en la semana 5 hasta 600 mg BID, en donde el periodo de dosificación termina en la semana 25;

en donde la condición para el aumento escalonado de la dosis es bien (a) el paciente no está consiguiendo el control de la actividad de la enfermedad (CDA) o (b) no está alcanzando el final de la fase de consolidación (ECP);

en donde el control de la actividad de la enfermedad se define como la visita

en la que cesa la formación de nuevas lesiones de PV o PF y empiezan a curarse las lesiones establecidas de PV o PF;

en donde el final de la fase de consolidación se define como la visita en la que no se han desarrollado nuevas lesiones de PV o PF durante un mínimo de 2 semanas y se han curado la mayoría de las lesiones establecidas de PV o PF;

en donde a lo largo de la administración de PRN1008 a la población de pacientes, también se administra a la población de pacientes un corticosteroide a una dosis de menos de o igual a 0,5 mg/kg/día ($\leq 0,5$ mg/kg/día); en donde antes de la administración de 400 mg QD de PRN1008, la población de pacientes tiene (a) PV sin tratar o recidivante; y (b) una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) de 8-60 puntos, y se mantiene con una terapia de dosis baja de corticosteroide (LDCS) que comprende administrar un corticosteroide a una dosis de $\leq 0,5$ mg/kg/día.

23. Un método para tratar a un paciente humano que padece de pénfigo vulgar (PV) o pénfigo foliáceo (PF) que comprende:

administrar al paciente una dosis de 400 mg de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (PRN1008) dos veces al día (BID) durante 168 días, en donde a lo largo de la administración de PRN1008, también se administra al paciente un corticosteroide a una dosis de menos de o igual a 0,5 mg/kg/día ($\leq 0,5$ mg/kg/día); en donde antes de la administración de 400 mg BID de PRN1008, el paciente tiene (a) PV sin tratar o recidivante; y (b) una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) de 8-60 puntos, y se mantiene con una terapia de dosis baja de corticosteroide (LDCS) que comprende administrar un corticosteroide a una dosis de $\leq 0,5$ mg/kg/día.

24. El método según una cualquiera de las Modalidades 14-23, en donde el corticosteroide es prednisona, prednisolona, o metilprednisolona.

25. El método según una cualquiera de las Modalidades 14-24, en donde PRN1008 comprende una mezcla de los isómeros (E) y (Z) de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo.

26. El método según una cualquiera de las Modalidades 14-25, en donde después de la administración de PRN1008, el paciente tiene una puntuación de PDAI de 1 (piel casi perfecta).

27. Un método para tratar a un paciente humano que padece de pénfigo vulgar (PV) o pénfigo foliáceo (PF) que comprende:

administrar una dosis de 400 mg de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (PRN1008) dos veces al día (BID) durante al menos 14 días.

28. El método de la Modalidad 27, que comprende además administrar al paciente un corticosteroide a una dosis de menos de o igual a 0,5 mg/kg/día ($\leq 0,5$ mg/kg/día).

29. El método de la Modalidad 27 o 28, en donde la dosis de 400 mg BID se administra durante un máximo de 84 días.

30. El método de la Modalidad 27 o 28, en donde la dosis de 400 mg BID se administra durante 14 días.

31. El método de la Modalidad 27 o 28, en donde la dosis de 400 mg BID se administra durante 28 días.

32. El método de la Modalidad 27 o 28, que comprende además el

aumento escalonado de la dosis de 400 mg BID hasta 500 mg BID después de un mínimo de 14-28 días.

33. El método de la Modalidad 32, en donde la dosis de 400 mg BID se aumenta escalonadamente hasta 500 mg BID después de 33 días.

34. El método de la Modalidad 27 o 28, que comprende además aumentar escalonadamente la dosis de 400 mg BID hasta 600 mg BID después de un mínimo de 14-28 días.

35. El método de la Modalidad 34, en donde la dosis de 400 mg BID se aumenta escalonadamente hasta 600 mg BID después de 22 días.

36. El método de la Modalidad 34, en donde la dosis de 400 mg BID se aumenta escalonadamente hasta 600 mg BID después de 56 días.

37. El método de la Modalidad 32, que comprende además aumentar escalonadamente la dosis de 500 mg BID hasta 600 mg BID después de 14-28 días.

38. El método de cualquiera de las Modalidades 27 a 37, en donde antes de la administración de la dosis de 400 mg BID, el paciente se mantiene con una terapia de baja dosis de corticosteroide (LDCS) que comprende administrar un corticosteroide a una dosis de $\leq 0,5$ mg/kg/día.

39. El método de cualquiera de las Modalidades 27 a 38, en donde antes de la administración de la dosis de 400 mg BID, el paciente tiene (a) PV sin tratar o recidivante; y (b) una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) de 8-45 puntos.

40. El método de la Modalidad 28 o 39, en donde el corticosteroide es prednisona, prednisolona, o metilprednisolona.

41. El método de cualquiera de las Modalidades 27-40, en donde PRN1008 comprende una mezcla de los isómeros (E) y (Z) de (R)-2-[3-[4-amino-3-

(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo.

42. El método de cualquiera de las Modalidades 27-41, en donde después de la administración de PRN1008, el paciente tiene una puntuación de PDAI de 1 (piel casi perfecta).

43. Un método para conseguir un punto final primario en el 27 % de una población de pacientes humanos que está siendo sometida a tratamiento para pénfigo vulgar (PV) o pénfigo o pénfigo foliáceo (PF) que comprende administrar a la población de pacientes 400 mg de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (PRN1008) dos veces al día (BID) durante 14 días en combinación con un corticosteroide a una dosis de menos de o igual a 0,5 mg/kg/día ($\leq 0,5$ mg/kg/día), en donde antes de la administración de 400 mg BID de PRN1008, la población de pacientes tiene (a) PV sin tratar o recidivante; y (b) una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) de 8-45 puntos, y se mantiene con una terapia de dosis baja de corticosteroide (LDCS) que comprende administrar un corticosteroide a una dosis de $\leq 0,5$ mg/kg/día; en donde el punto final primario comprende el control de la actividad de la enfermedad (CDA) definido como una visita de chequeo médico en la que cesa la formación de nuevas lesiones de PV o PF y empiezan a curarse las lesiones establecidas de PV y PF.

44. Un método para conseguir un punto final primario en el 54 % de una población de pacientes humanos que está siendo sometida a tratamiento para pénfigo vulgar (PV) o pénfigo o pénfigo foliáceo (PF) que comprende administrar a la población de pacientes 400 mg de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-

il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (PRN1008) dos veces al día (BID) durante 28 días en combinación con un corticosteroide a una dosis de menos de o igual a 0,5 mg/kg/día ($\leq 0,5$ mg/kg/día), en donde antes de la administración de 400 mg BID de PRN1008, la población de pacientes tiene (a) PV sin tratar o recidivante; y (b) una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) de 8-45 puntos, y se mantiene con una terapia de dosis baja de corticosteroide (LDCS) que comprende administrar un corticosteroide a una dosis de $\leq 0,5$ mg/kg/día; en donde el punto final primario comprende el control de la actividad de la enfermedad (CDA) definido como una visita de chequeo médico en la que cesa la formación de nuevas lesiones de PV o PF y empiezan a curarse las lesiones establecidas de PV y PF.

45. Un método para conseguir un punto final primario en el 54 % de una población de pacientes humanos que está siendo sometida a tratamiento para pénfigo vulgar (PV) o pénfigo o pénfigo foliáceo (PF) que comprende administrar a la población de pacientes 400 mg de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (PRN1008) dos veces al día (BID) durante 28 días en combinación con un corticosteroide a una dosis de menos de o igual a 0,5 mg/kg/día ($\leq 0,5$ mg/kg/día), en donde antes de la administración de 400 mg BID de PRN1008, la población de pacientes tiene (a) PV sin tratar o recidivante; y (b) una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) de 8-45 puntos, y se mantiene con una terapia de dosis baja de corticosteroide (LDCS) que comprende administrar un corticosteroide a una dosis de $\leq 0,5$ mg/kg/día; en donde el punto final primario comprende el control de la actividad de la enfermedad (CDA) definido como una visita de chequeo médico en la que cesa la formación de nuevas lesiones de PV o PF y empiezan a curarse las lesiones establecidas de PV y PF.

46. Un método para conseguir un punto final primario en el 73 % de una población de pacientes humanos que está siendo sometida a tratamiento para pénfigo vulgar (PV) o pénfigo o pénfigo foliáceo (PF) que comprende administrar a la población de pacientes 400 mg de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (PRN1008) dos veces al día (BID) durante 84 días en combinación con un corticosteroide a una dosis de menos de o igual a 0,5 mg/kg/día ($\leq 0,5$ mg/kg/día), en donde antes de la administración de 400 mg BID de PRN1008, la población de pacientes tiene (a) PV sin tratar o recidivante; y (b) una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) de 8-45 puntos, y se mantiene con una terapia de dosis baja de corticosteroide (LDSC) que comprende administrar un corticosteroide a una dosis de $\leq 0,5$ mg/kg/día; en donde el punto final primario comprende el control de la actividad de la enfermedad (CDA) definido como una visita de chequeo médico en la que cesa la formación de nuevas lesiones de PV o PF y empiezan a curarse las lesiones establecidas de PV y PF.

47. Un método para conseguir la remisión completa de la enfermedad en el 17 % de una población de pacientes humanos que está siendo sometida a tratamiento para pénfigo vulgar (PV) o pénfigo o pénfigo foliáceo (PF) que comprende administrar a la población de pacientes 400 mg de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (PRN1008) dos veces al día (BID) durante 84 días, en donde antes de la administración de 400 mg BID de PRN1008, la población de pacientes tiene (a) PV sin tratar o recidivante; y (b) una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) de 8-45 puntos, y se mantiene con una terapia de dosis baja de corticosteroide (LDSC) que comprende administrar un

corticosteroide a una dosis de $\leq 0,5$ mg/kg/día; en donde la remisión completa significa la ausencia de lesiones nuevas y establecidas de PV o PF.

48. Un método para conseguir la remisión completa de la enfermedad en el 15 % al 17 % de una población de pacientes humanos que está siendo sometida a tratamiento para pénfigo vulgar (PV) o pénfigo o pénfigo foliáceo (PF) que comprende administrar a la población de pacientes 400 mg de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (PRN1008) dos veces al día (BID) durante 84 días, en donde antes de la administración de 400 mg BID de PRN1008, la población de pacientes tiene (a) PV sin tratar o recidivante; y (b) una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) de 8-45 puntos, y se mantiene con una terapia de dosis baja de corticosteroide (LDCS) que comprende administrar un corticosteroide a una dosis de $\leq 0,5$ mg/kg/día; en donde la remisión completa significa la ausencia de lesiones nuevas y establecidas de PV o PF.

49. Un método para conseguir la remisión completa de la enfermedad en el 25 % de una población de pacientes humanos que está siendo sometida a tratamiento para pénfigo vulgar (PV) o pénfigo o pénfigo foliáceo (PF) que comprende administrar a la población de pacientes 400 mg de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (PRN1008) dos veces al día (BID) durante 84 días, y posteriormente someter a la población de pacientes a seguimiento postratamiento durante 84 días, durante dicho seguimiento, no se administra a la población de pacientes PRN1008 ni corticosteroide; en donde a lo largo de la administración de PRN1008 a la población de pacientes, también se administra a la población de pacientes un corticosteroide a una dosis de menos de o igual a 0,5 mg/kg/día ($\leq 0,5$

mg/kg/día); en donde antes de la administración de 400 mg QD de PRN1008, la población de pacientes tiene (a) PV sin tratar o recidivante; y (b) una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) de 8-45 puntos, y se mantiene con una terapia de dosis baja de corticosteroide (LDCS) que comprende administrar un corticosteroide a una dosis de $\leq 0,5$ mg/kg/día; en donde la remisión completa significa la ausencia de lesiones nuevas y establecidas de PV o PF.

50. Un método para conseguir la remisión completa de la enfermedad en el 23 % de una población de pacientes humanos que está siendo sometida a tratamiento para pénfigo vulgar (PV) o pénfigo o pénfigo foliáceo (PF) que comprende administrar a la población de pacientes 400 mg de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (PRN1008) dos veces al día (BID) durante 84 días, y posteriormente someter a la población de pacientes a seguimiento postratamiento durante 84 días, durante dicho seguimiento, no se administra a la población de pacientes PRN1008 ni corticosteroide; en donde a lo largo de la administración de PRN1008 a la población de pacientes, también se administra a la población de pacientes un corticosteroide a una dosis de menos de o igual a 0,5 mg/kg/día ($\leq 0,5$ mg/kg/día); en donde antes de la administración de 400 mg QD de PRN1008, la población de pacientes tiene (a) PV sin tratar o recidivante; y (b) una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) de 8-45 puntos, y se mantiene con una terapia de dosis baja de corticosteroide (LDCS) que comprende administrar un corticosteroide a una dosis de $\leq 0,5$ mg/kg/día; en donde la remisión completa significa la ausencia de lesiones nuevas y establecidas de PV o PF.

51. Un método para tratar pénfigo vulgar (PV) o pénfigo o pénfigo foliáceo (PF) en una población de pacientes que comprende administrar a la población un régimen de dosificación como sigue:

administrar (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (PRN1008) a una dosis de partida de 400 mg BID (en la semana 1) con un ajuste de aumento escalonado de la dosis intrapaciente permitido hasta 500 mg BID o 600 mg BID , en donde el periodo de dosificación termina en la semana 13;

en donde la condición para el aumento escalonado de la dosis es bien (a) el paciente no está consiguiendo el control de la actividad de la enfermedad (CDA) o (b) no está alcanzando el final de la fase de consolidación (ECP);

en donde el control de la actividad de la enfermedad se define como la visita en la que cesa la formación de nuevas lesiones de PV o PF y empiezan a curarse las lesiones establecidas de PV o PF;

en donde el final de la fase de consolidación se define como la visita en la que no se han desarrollado nuevas lesiones de PV o PF durante un mínimo de 2 semanas y se han curado la mayoría de las lesiones establecidas de PV o PF;

en donde a lo largo de la administración de PRN1008 a la población de pacientes, también se administra a la población de pacientes un corticosteroide a una dosis de menos de o igual a 0,5 mg/kg/día ($\leq 0,5$ mg/kg/día); en donde antes de la administración de 400 mg QD de PRN1008, la población de pacientes tiene (a) PV sin tratar o recidivante; y (b) una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) de 8-60 puntos, y se mantiene con una terapia de dosis baja de corticosteroide (LDCS) que comprende administrar un corticosteroide a una dosis de $\leq 0,5$ mg/kg/día.

52. El método de cualquiera de las Modalidades 43-51, en donde el corticosteroide es prednisona, prednisolona, o metilprednisolona.

53. El método de cualquiera de las Modalidades 43-52, en donde PRN1008 comprende una mezcla de isómero (E) y (Z) de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo.

DESCRIPCIÓN BREVE DE LOS DIBUJOS

La **FIG. 1** representa el porcentaje de pacientes (n = 26) incluidos en un ensayo clínico de Fase 2 (Parte A) en el que se administraron a los pacientes 400 mg de PRN1008 BID con posible ajuste de dosis hasta 600 mg de PRN1008 BID a discreción del investigador durante un periodo de tratamiento de 12 semanas que consiguieron control de la actividad de la enfermedad (CDA) a las 2 semanas (27 %), 4 semanas (54 %), y 12 semanas (73 %). Un paciente incluido en la Parte A que abandonó en el día 10 debido a un evento adverso no relacionado con el tratamiento (AE) fue excluido del análisis.

La **FIG. 2** representa la tasa de respuesta de control de la actividad de la enfermedad (%) en el día de estudio 15 (27 %), día de estudio 29 (54 %), o día de estudio 85 (73 %) para los pacientes incluidos en un ensayo clínico de Fase 2 (Parte A) en el que se administraron a los pacientes 400 mg de PRN1008 BID con posible ajuste de dosis hasta 600 mg de PRN1008 BID a discreción del investigador durante un periodo de tratamiento de 12 semanas. Las barras de error indican un intervalo de confianza (IC) del 95 %. En los días de estudio 15 y 29, n = 26. En el día de estudio 85, n = 24.

La **FIG. 3** representa el porcentaje de pacientes (n = 24) incluidos en un ensayo clínico de Fase 2 (Parte A) en el que se administraron a los pacientes 400 mg

de PRN1008 BID con posible ajuste de dosis hasta 600 mg de PRN1008 BID a discreción del investigador durante un periodo de tratamiento de 12 semanas que consiguieron remisión completa (CR) a las 12 semanas (17 %) y 24 semanas (12 semanas con tratamiento, 12 semanas sin tratamiento) (25 %). Tres pacientes incluidos en la Parte A fueron excluidos del análisis debido a un evento adverso no relacionado con el tratamiento después de 10, 43, y 44 días.

La **FIG. 4** representa puntuaciones de PDAI (mediana (rango intercuartil)) a lo largo del tiempo para los pacientes incluidos en un ensayo clínico de Fase 2 (Parte A) en el que se administraron a los pacientes 400 mg de PRN1008 BID con posible ajuste de dosis hasta 600 mg de PRN1008 BID a discreción del investigador durante un periodo de tratamiento de 12 semanas.

La **FIG. 5** representa puntuaciones de PDAI (media $\pm$ IC del 95 %) a lo largo del tiempo para los pacientes incluidos en un ensayo clínico de Fase 2 (Parte A) en el que se administraron a los pacientes 400 mg de PRN1008 BID con posible ajuste de dosis hasta 600 mg de PRN1008 BID a discreción del investigador durante un periodo de tratamiento de 12 semanas.

La **FIG. 6** representa el porcentaje de pacientes (n = 14) incluidos en un ensayo clínico de Fase 2 (Parte B) en el que se administraron a los pacientes 400 mg de PRN1008 QD durante un periodo de tratamiento de 24 semanas que consiguieron control de la actividad de la enfermedad (CDA) a las 2 semanas (29 %), 4 semanas (43 %), y 12 semanas (50 %). Un paciente que pasó de la Parte A a la Parte B y empezó con 400 mg de PRN1008 BID fue excluido del análisis.

La **FIG. 7** representa el porcentaje de pacientes (n = 15) incluidos en un ensayo clínico de Fase 2 (Parte B) en el que se administraron a los pacientes 400 mg de PRN1008 QD con posible ajuste de dosis hasta 600 mg de PRN1008 BID a

discreción del investigador durante un periodo de tratamiento de 24 semanas que consiguieron control de la actividad de la enfermedad (CDA) a las 2 semanas (27 %), 4 semanas (53 %), y 12 semanas (80 %). El paciente que pasó de la Parte A a la Parte B y empezó con 400 mg de PRN1008 BID fue incluido en el análisis.

La **FIG. 8A** representa el porcentaje de pacientes (n = 15) incluidos en un ensayo clínico de Fase 2 (Parte B) en el que se administraron a los pacientes 400 mg de PRN1008 QD con posible ajuste de dosis hasta 600 mg de PRN1008 BID a discreción del investigador durante un periodo de tratamiento de 24 semanas que consiguieron control de la actividad de la enfermedad (CDA) a las 4 semanas (60 %) y 12 semanas (87 %). El paciente que pasó de la Parte A a la Parte B y empezó con 400 mg de PRN1008 BID fue incluido en el análisis. Las barras de error representan IC del 80 % calculado por el método de Clopper Pearson.

La **FIG. 8B** representa el porcentaje de pacientes (n = 14) incluidos en un ensayo clínico de Fase 2 (Parte B) en el que se administraron a los pacientes 400 mg de PRN1008 QD durante un periodo de tratamiento de 24 semanas que consiguieron control de la actividad de la enfermedad (CDA) a las 4 semanas (50 %) y 12 semanas (50 %). El paciente que pasó de la Parte A a la Parte B y empezó con 400 mg de PRN1008 BID fue excluido del análisis. Las barras de error representan IC del 80 % calculado por el método de Clopper Pearson.

La **FIG. 9A** representa el porcentaje de pacientes (n = 14) incluidos en un ensayo clínico de Fase 2 (Parte B) en el que se administraron a los pacientes 400 mg de PRN1008 QD con posible ajuste de dosis hasta 600 mg de PRN1008 BID a discreción del investigador durante un periodo de tratamiento de 24 semanas que consiguieron remisión completa (CR) a las 12 semanas (13 %), 24 semanas (33 %), y 28 semanas (24 semanas con tratamiento, 4 semanas sin tratamiento) (40 %). El

paciente que pasó de la Parte A a la Parte B y empezó con 400 mg de PRN1008 BID fue incluido en el análisis.

La **FIG. 9B** representa el porcentaje de pacientes ($n = 14$) incluidos en un ensayo clínico de Fase 2 (Parte B) en el que se administraron a los pacientes 400 mg de PRN1008 QD durante un periodo de tratamiento de 24 semanas que consiguieron remisión completa (CR) a las 12 semanas (7 %), 24 semanas (7 %), y 28 semanas (24 semanas con tratamiento, 4 semanas sin tratamiento) (7 %). El paciente que pasó de la Parte A a la Parte B y empezó con 400 mg de PRN1008 BID fue excluido del análisis.

La **FIG. 10** representa la media y mediana de las puntuaciones de PDAI para los pacientes ($n = 16$ a lo largo de 8 semanas, $n = 15$ posteriormente) incluidos en un ensayo clínico de Fase 2 (Parte B) en el que se administraron a los pacientes 400 mg de PRN1008 QD con posible ajuste de dosis hasta 600 mg de PRN1008 BID a discreción del investigador durante un periodo de tratamiento de 24 semanas. Un paciente abandonó el estudio después de 8 semanas debido a un empeoramiento del pénfigo y no fue incluido en los cálculos de las puntuaciones de PDAI son 8 semanas.

La **FIG. 11** representa la media y mediana de las puntuaciones de PDAI y la media y mediana del uso de corticosteroides (CS) para los pacientes ($n = 16$ a lo largo de 8 semanas, $n = 15$ posteriormente) incluidos en un ensayo clínico de Fase 2 (Parte B) en el que se administraron a los pacientes 400 mg de PRN1008 QD con posible ajuste de dosis hasta 600 mg de PRN1008 BID a discreción del investigador durante un periodo de tratamiento de 24 semanas. Un paciente abandonó el estudio después de 8 semanas debido a un empeoramiento del pénfigo y no fue incluido en los cálculos de las puntuaciones de PDAI/uso de CS son 8 semanas.

DEFINICIONES:

A no ser que se afirme otra cosa, los siguientes términos usados en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones se definen para los propósitos de esta Solicitud y tienen los siguientes significados. Todos los términos técnicos y científicos no definidos usados en esta Solicitud tienen el significado que entiende comúnmente un experto en la técnica a la que pertenece esta descripción.

Tal y como se usa en la presente memoria, “un” o “una” entidad se refiere a una o más de esa entidad; por ejemplo, un compuesto se refiere a uno o más compuestos o al menos un compuesto a no ser que se afirme otra cosa. Como tales, los términos “un” (o “una”), “uno o más,” y “al menos uno” pueden usarse indistintamente en la presente memoria.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término “alrededor de” significa aproximadamente, en la región de, más o menos, o cerca de. Cuando el término “alrededor de” se usa conjuntamente con un rango numérico, modifica ese rango extendiendo los límites por encima y por debajo de los valores numéricos mostrados. En general, el término “alrededor de” se usa en la presente memoria para modificar un valor numérico por encima y por debajo del valor indicado con una varianza del 5 %. Con respecto a valores específicos, debe entenderse que los valores específicos descritos en la presente memoria para poblaciones de sujetos (p. ej., el sujeto del ensayo clínico descrito) representan la mediana, media, o números estadísticos, a no ser que se proporcione otra cosa. Por consiguiente, los aspectos de la presente descripción que requieren un valor particular en un sujeto están apoyados en la presente memoria por los datos de la población en la que se valora el valor relevante para ser una delimitación significativa de la población de sujetos.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término “ingrediente

farmacéutico activo” o “agente terapéutico” (“API”) se refiere a un compuesto biológicamente activo.

Tal y como se usa en la presente memoria, los términos “administrar,” “administrando,” o “administración” se refieren en la presente memoria a proporcionar, dar, dosificar, y/o prescribir bien por un profesional sanitario o un agente autorizado y/o introducir, tomar o consumir por el paciente o persona por sí mismo. Por ejemplo, la “administración” de un API a un paciente se refiere a cualquier ruta (p. ej., administración oral) para introducir o administrar el API al paciente. La administración incluye auto administración y administración por otro.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término “caracterizado por pénfigo sin tratar o recidivante,” en referencia a un paciente humano, se refiere a un paciente humano con pénfigo recién diagnosticado o recidivante, tal como, p. ej., pénfigo vulgar recién diagnosticado o recidivante o pénfigo foliáceo recién diagnosticado o recidivante. Como un ejemplo no limitativo, “caracterizado por pénfigo sin tratar o recidivante antes de la administración de PRN1008,” en referencia a un paciente humano, se refiere a un paciente humano que ha sido diagnosticado recientemente con pénfigo o a un paciente humano que padece de pénfigo recidivante antes de empezar un régimen de dosificación que comprende administrar PRN1008.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término “caracterizado por una dosis de mantenimiento de menos de o igual a 0,5 mg/kg/día ($\leq 0,5$ mg/kg/día) de un corticosteroide,” en referencia a un paciente humano, se refiere a un paciente humano al que se administra una dosis de mantenimiento de menos de o igual a 0,5 mg/kg/día ($\leq 0,5$ mg/kg/día) de un corticosteroide, incluyendo a los pacientes a los que no se han administrado previamente corticosteroides (0 mg/kg/día). Como un ejemplo no limitativo, “caracterizado por una dosis de mantenimiento de menos de o igual a 0,5

mg/kg/día ($\leq 0,5$ mg/kg/día) de un corticosteroide antes de la administración de PRN1008,” en referencia a un paciente humano, se refiere a un paciente humano sin tratamiento con corticosteroides o a un paciente al que se administró una dosis de mantenimiento de menos de o igual a 0,5 mg/kg/día ($\leq 0,5$ mg/kg/día) de un corticosteroide antes de empezar un régimen de dosificación que comprende administrar PRN1008 y opcionalmente administrar un corticosteroide, que puede ser el mismo o diferente del corticosteroide usado como una terapia de mantenimiento antes de la administración de PRN1008 y puede administrarse a una dosis o un esquema de dosificación que es el mismo o diferente del usado para la terapia de mantenimiento antes de la administración de PRN1008.

Tal y como se usa en la presente memoria, a no ser que se especifique otra cosa, el término “remisión completa” (CR) se define como la ausencia de lesiones nuevas y establecidas y se pretende que signifique “ausencia de actividad de la enfermedad.”

Tal y como se usa en la presente memoria, a no ser que se especifique otra cosa, el término “control de la actividad de la enfermedad” (CDA) (control de la enfermedad) se define como la visita en la que cesa la formación de nuevas lesiones de pénfigo y empiezan a curarse las lesiones establecidas de pénfigo. Esto también se considera el comienzo de la fase de consolidación. El intervalo de tiempo esperado para alcanzar el control de la actividad de la enfermedad está en el orden de semanas, aunque puede ser más corto.

Tal y como se usa en la presente memoria, a no ser que se especifique otra cosa, el término “final de la fase de consolidación” (ECP) se define como la visita en la que no se han desarrollado nuevas lesiones durante un mínimo de 2 semanas y se ha curado la mayoría (p. ej., al menos el 60 %, al menos el 70 %, al menos el 80 %)

de las lesiones establecidas. Por lo tanto, con el fin de conseguir el ECP, el CDA debe confirmarse en una visita ≥ 2 semanas después y debe haberse curado el 80 % de las lesiones observadas previamente.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término “después de la administración de [X],” cuando modifica un periodo de tiempo, se refiere a un periodo de tiempo que empieza después de que concluya la administración de [X]. Como un ejemplo no limitativo, “administrar al paciente humano una segunda dosis de 400 mg de PRN1008 dos veces al día (BID) durante 14 días después de la administración de la primera dosis” se refiere a comenzar la administración de la segunda dosis después de que concluya la administración de la primera dosis y administrar la segunda dosis durante 14 días, es decir, si, p. ej., la primera dosis se administró una vez al día en los días 1 a 14, entonces la segunda dosis se administrará dos veces al día en los días 15 a 28, para un periodo de tratamiento total de 28 días.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término "en combinación con," cuando se refiere a dos o más compuestos, agentes, o ingredientes farmacéuticos activos adicionales, significa la administración de dos o más compuestos, agentes, o ingredientes farmacéuticos activos al paciente antes de, concurrentemente con, o posteriormente uno respecto al otro durante un periodo de tratamiento. A no ser que se especifique otra cosa, los dos o más compuestos, agentes, o ingredientes farmacéuticos activos pueden administrarse en esquemas diferentes durante el periodo de tratamiento, tal como, p. ej., administrándose uno o más compuestos, agentes, o ingredientes farmacéuticos activos una vez al día y administrándose uno o más compuestos, agentes, o ingredientes farmacéuticos activos dos veces al día.

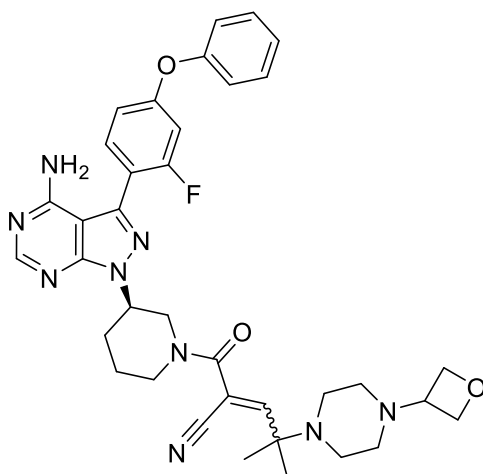
Tal y como se usa en la presente memoria, una cantidad expresada en términos de “mg de [X]” se refiere a la cantidad total en miligramos de [X], es decir, la

base libre. En algunas modalidades, PRN1008 puede administrarse como una sal farmacéuticamente aceptable de PRN1008, en cuyo caso una cantidad expresada en términos de “mg de PRN1008” se refiere a la cantidad total en miligramos de PRN1008, es decir, la base libre, más la cantidad equivalente de una o más sales farmacéuticamente aceptables de PRN1008 sobre la base del peso de la base libre de la presente memoria. Por ejemplo, “400 mg de al menos un compuesto elegido de PRN1008 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo” incluye 400 mg de PRN1008 y una concentración de una o más sales farmacéuticamente aceptables de PRN1008 equivalente a 400 mg de PRN1008.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término “lesión de pénfigo” se refiere a una lesión asociada con o causada por pénfigo, tal como, p. ej., una lesión asociada con o causada por pénfigo vulgar o una lesión asociada con o causada por pénfigo foliáceo.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a una forma de sal de un agente farmacéutico activo, en donde la sal no es tóxica. Las sales farmacéuticamente aceptables son muy conocidas en la técnica e incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos y orgánicos adecuados. Por ejemplo, S. M. Berge, et al. describen sales farmacéuticamente aceptables con detalle en *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término “PRN1008” se refiere a un compuesto que tiene la estructura:



Una dosis de PRN1008 puede contener el enantiómero (S) correspondiente como una impureza en menos de aproximadamente el 1 % en peso o no más de aproximadamente el 5 % en peso. De manera similar, una dosis del isómero (E) de PRN1008 puede contener el isómero (Z) correspondiente como una impureza en menos de aproximadamente el 1 % en peso; una dosis del isómero (Z) de PRN1008 puede contener el isómero (E) correspondiente como una impureza en menos de aproximadamente el 1 % en peso. Cuando PRN1008 se indica como una mezcla de los isómeros (E) y (Z) de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxy-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo, significa que la cantidad del isómero (E) o (Z) en la mezcla es mayor de aproximadamente el 1 % en peso. En algunas modalidades, la relación molar del isómero (E) a (Z) es 9:1. PRN1008 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo también puede referirse en la presente memoria como un “fármaco,” “agente activo,” “un agente terapéuticamente activo,” o “API.”

Tal y como se usa en la presente memoria, el término “recidiva” se define por la aparición de 3 o más lesiones nuevas en un mes que no se curan espontáneamente en 1 semana, o por la extensión de las lesiones establecidas, en un paciente que ha

conseguido el control de la enfermedad.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término “tratar,” “tratando,” o “tratamiento,” cuando se usa en conexión con un trastorno o afección, incluye cualquier efecto, p. ej., disminuir, reducir, modular, mejorar, o eliminar, que da lugar a la mejoría del trastorno o afección. Las mejorías de o la disminución de la gravedad de cualquier síntoma del trastorno o afección puede valorarse fácilmente según métodos y técnicas estándar conocidos en la técnica.

Algunas modalidades de la presente descripción se refieren a métodos para tratar pénfigo en un paciente humano que lo necesita que comprenden administrar al paciente humano una dosis de al menos 400 mg de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (PRN1008) una vez al día (QD) durante al menos 14 días.

En algunas modalidades, se administra al paciente humano una dosis de al menos 400 mg de PRN1008 QD durante 14 a 168 días. En algunas modalidades, se administra al paciente humano una dosis de al menos 400 mg de PRN1008 QD durante 14 días. En algunas modalidades, se administra al paciente humano una dosis de al menos 400 mg de PRN1008 QD durante 28 días. En algunas modalidades, se administra al paciente humano una dosis de al menos 400 mg de PRN1008 QD durante 84 días. En algunas modalidades, se administra al paciente humano una dosis de al menos 400 mg de PRN1008 QD durante 168 días.

En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar al paciente humano una dosis de 400 mg de PRN1008 QD durante al menos 14 días.

En algunas modalidades, se administra al paciente humano una dosis de 400 mg de PRN1008 QD durante 14 a 168 días. En algunas modalidades, se administra

al paciente humano una dosis de 400 mg de PRN1008 QD durante 14 días. En algunas modalidades, se administra al paciente humano una dosis de 400 mg de PRN1008 QD durante 28 días. En algunas modalidades, se administra al paciente humano una dosis de 400 mg de PRN1008 QD durante 84 días. En algunas modalidades, se administra al paciente humano una dosis de 400 mg de PRN1008 QD durante 168 días.

En algunas modalidades, los métodos comprenden:

administrar al paciente humano una primera dosis de 400 mg de PRN1008 una vez al día (QD) durante 14 días; y

administrar al paciente humano una segunda dosis de 400 mg de PRN1008 dos veces al día (BID) durante al menos 14 días después de la administración de la primera dosis.

En algunas modalidades, se administra al paciente humano una segunda dosis de 400 mg de PRN1008 BID durante 14 a 154 días después de la administración de la primera dosis.

En algunas modalidades, se administra PRN1008 al paciente humano durante 168 días como máximo.

En algunas modalidades, los métodos comprenden:

administrar al paciente humano una primera dosis de 400 mg de PRN1008 una vez al día (QD) durante 14 días; y

administrar al paciente humano una segunda dosis de 400 mg de PRN1008 dos veces al día (BID) durante 14 días después de la administración de la primera dosis; y

administrar al paciente humano una tercera dosis de 600 mg de PRN1008 dos veces al día (BID) después de la administración de la segunda dosis.

En algunas modalidades, se administra al paciente humano una tercera dosis de 600 mg de PRN1008 BID durante 140 días como máximo después de la administración de la segunda dosis. En algunas modalidades, se administra al paciente humano una tercera dosis de 600 mg de PRN1008 BID durante 56 días después de la administración de la segunda dosis.

En algunas modalidades, se administra PRN1008 al paciente humano durante 168 días como máximo.

En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar PRN1008 en combinación con un primer corticosteroide a una dosis de menos de o igual a 0,5 mg/kg/día ($\leq 0,5$ mg/kg/día).

En algunas modalidades, el primer corticosteroide se elige de prednisona, prednisolona, y metilprednisolona.

En algunas modalidades, el paciente humano se caracteriza por pénfigo sin tratar o recidivante antes de la administración de PRN1008. En algunas modalidades, el paciente humano se caracteriza por pénfigo sin tratar antes de la administración de PRN1008. En algunas modalidades, el paciente humano se caracteriza por pénfigo recidivante antes de la administración de PRN1008.

En algunas modalidades, el paciente humano se caracteriza por pénfigo vulgar sin tratar o recidivante antes de la administración de PRN1008. En algunas modalidades, el paciente humano se caracteriza por pénfigo vulgar sin tratar antes de la administración de PRN1008. En algunas modalidades, el paciente humano se caracteriza por pénfigo vulgar recidivante antes de la administración de PRN1008.

En algunas modalidades, el paciente humano se caracteriza por pénfigo foliáceo sin tratar o recidivante antes de la administración de PRN1008. En algunas modalidades, el paciente humano se caracteriza por pénfigo foliáceo sin tratar antes

de la administración de PRN1008. En algunas modalidades, el paciente humano se caracteriza por pénfigo foliáceo recidivante antes de la administración de PRN1008.

En algunas modalidades, el paciente humano se caracteriza por una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) de 8 puntos a 60 puntos antes de la administración de PRN1008.

En algunas modalidades, el paciente humano se caracteriza por una dosis de mantenimiento de menos de o igual a 0,5 mg/kg/día ($\leq 0,5$ mg/kg/día) de un segundo corticosteroide antes de la administración de PRN1008.

En algunas modalidades, el segundo corticosteroide se elige de prednisona, prednisolona, y metilprednisolona.

En algunas modalidades, el primer corticosteroide es el mismo que el segundo corticosteroide. En algunas modalidades, el primer corticosteroide no es el mismo que el segundo corticosteroide.

En algunas modalidades, PRN1008 comprende el isómero (E) de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo. En algunas modalidades, PRN1008 comprende el isómero (Z) de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo. En algunas modalidades, PRN1008 comprende una mezcla de los isómeros (E) y (Z) de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo.

En algunas modalidades, los métodos comprenden tratar pénfigo vulgar.

En algunas modalidades, los métodos comprenden tratar pénfigo foliáceo.

En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir una puntuación

cutánea del índice de la actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI). En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) al menos un 20 %. En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) al menos un 25 %. En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) al menos un 30 %. En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) al menos un 35 %. En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) al menos un 40 %. En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) al menos un 45 %. En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) al menos un 50 %. En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) al menos un 55 %. En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) al menos un 60 %. En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) al menos un 65 %. En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) al menos un 70 %. En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) al menos un 75 %. En algunas

modalidades, los métodos comprenden reducir una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) al menos un 80 %. En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) al menos un 85 %. En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) al menos un 90 %.

En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) después de 14 días de la administración de PRN1008. En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) después de 28 días de la administración de PRN1008. En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) después de 56 días de la administración de PRN1008. En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) después de 84 días de la administración de PRN1008. En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) después de 112 días de la administración de PRN1008. En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) después de 140 días de la administración de PRN1008. En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) después de 168 días de la administración de PRN1008.

En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) al menos un 20

% después de 14 días de la administración de PRN1008. En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) al menos un 20 % después de 28 días de la administración de PRN1008. En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) al menos un 50 % después de 56 días de la administración de PRN1008. En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) al menos un 50 % después de 84 días de la administración de PRN1008. En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) al menos un 70 % después de 168 días de la administración de PRN1008. En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) al menos un 75 % después de 168 días de la administración de PRN1008.

En algunas modalidades, el paciente humano se caracteriza por una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) de 0 o 1 después de la administración de PRN1008. En algunas modalidades, el paciente humano se caracteriza por una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) de 0 después de la administración de PRN1008. En algunas modalidades, el paciente humano se caracteriza por una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) de 1 después de la administración de PRN1008.

En algunas modalidades, el paciente humano se caracteriza por una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) de 0 o 1 después de 168 días de la administración de PRN1008. En algunas modalidades,

el paciente humano se caracteriza por una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) de 0 después de 168 días de la administración de PRN1008. En algunas modalidades, el paciente humano se caracteriza por una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) de 1 después de 168 días de la administración de PRN1008.

En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir el uso diario promedio de corticosteroides por el paciente humano. En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir el uso diario promedio de corticosteroides por el paciente humano al menos un 20 %. En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir el uso diario promedio de corticosteroides por el paciente humano al menos un 25 %. En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir el uso diario promedio de corticosteroides por el paciente humano al menos un 30 %. En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir el uso diario promedio de corticosteroides por el paciente humano al menos un 35 %. En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir el uso diario promedio de corticosteroides por el paciente humano al menos un 40 %. En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir el uso diario promedio de corticosteroides por el paciente humano al menos un 45 %. En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir el uso diario promedio de corticosteroides por el paciente humano al menos un 50 %. En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir el uso diario promedio de corticosteroides por el paciente humano al menos un 55 %. En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir el uso diario promedio de corticosteroides por el paciente humano al menos un 60 %. En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir el uso diario promedio de corticosteroides por el paciente humano al menos un 65 %.

En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir el uso diario promedio de corticosteroides por el paciente humano al menos un 20 % después de 56 días de la administración de PRN1008. En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir el uso diario promedio de corticosteroides por el paciente humano al menos un 30 % después de 84 días de la administración de PRN1008. En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir el uso diario promedio de corticosteroides por el paciente humano al menos un 50 % después de 112 días de la administración de PRN1008.

En algunas modalidades, los métodos comprenden conseguir una remisión completa. En algunas modalidades, los métodos comprenden conseguir la remisión completa después de 84 días de la administración de PRN1008. En algunas modalidades, los métodos comprenden conseguir la remisión completa después de 168 días de la administración de PRN1008.

En algunas modalidades, los métodos comprenden conseguir el control de la actividad de la enfermedad definido como una visita para un chequeo médico en la que cesa la formación de nuevas lesiones de pénfigo y empiezan a curarse las lesiones establecidas de pénfigo. En algunas modalidades, los métodos comprenden conseguir el control de la actividad de la enfermedad después de 84 días de la administración de PRN1008. En algunas modalidades, los métodos comprenden conseguir el control de la actividad de la enfermedad después de 168 días de la administración de PRN1008.

En algunas modalidades, los métodos comprenden curar lesiones establecidas de pénfigo. En algunas modalidades, los métodos comprenden curar al menos el 50 % de las lesiones establecidas de pénfigo. En algunas modalidades, los métodos comprenden curar al menos el 60 % de las lesiones establecidas de pénfigo.

En algunas modalidades, los métodos comprenden curar al menos el 70 % de las lesiones establecidas de pénfigo. En algunas modalidades, los métodos comprenden curar al menos el 80 % de las lesiones establecidas de pénfigo. En algunas modalidades, los métodos comprenden curar al menos el 90 % de las lesiones establecidas de pénfigo.

En algunas modalidades, los métodos comprenden curar al menos el 50 % de las lesiones establecidas de pénfigo después de 84 días de la administración de PRN1008. En algunas modalidades, los métodos comprenden curar al menos el 60 % de las lesiones establecidas de pénfigo después de 84 días de la administración de PRN1008. En algunas modalidades, los métodos comprenden curar al menos el 70 % de las lesiones establecidas de pénfigo después de 84 días de la administración de PRN1008. En algunas modalidades, los métodos comprenden curar al menos el 80 % de las lesiones establecidas de pénfigo después de 84 días de la administración de PRN1008. En algunas modalidades, los métodos comprenden curar al menos el 90 % de las lesiones establecidas de pénfigo después de 84 días de la administración de PRN1008.

En algunas modalidades, los métodos comprenden curar al menos el 50 % de las lesiones establecidas de pénfigo después de 168 días de la administración de PRN1008. En algunas modalidades, los métodos comprenden curar al menos el 60 % de las lesiones establecidas de pénfigo después de 168 días de la administración de PRN1008. En algunas modalidades, los métodos comprenden curar al menos el 70 % de las lesiones establecidas de pénfigo después de 168 días de la administración de PRN1008. En algunas modalidades, los métodos comprenden curar al menos el 80 % de las lesiones establecidas de pénfigo después de 168 días de la administración de PRN1008. En algunas modalidades, los métodos comprenden

curar al menos el 90 % de las lesiones establecidas de pénfigo después de 168 días de la administración de PRN1008.

En algunas modalidades, los métodos comprenden prevenir la formación de nuevas lesiones de pénfigo. En algunas modalidades, los métodos comprenden prevenir la formación de nuevas lesiones de pénfigo después de 84 días de la administración de PRN1008. En algunas modalidades, los métodos comprenden prevenir la formación de nuevas lesiones de pénfigo después de 168 días de la administración de PRN1008.

En algunas modalidades, los métodos comprenden conseguir el final de la fase de consolidación definido como una visita médica en la que no se han desarrollado nuevas lesiones de pénfigo durante un mínimo de 2 semanas y se ha curado la mayoría de las lesiones establecidas de pénfigo. En algunas modalidades, más del 50 % de las lesiones establecidas de pénfigo se han curado. En algunas modalidades, más del 60 % de las lesiones establecidas de pénfigo se han curado. En algunas modalidades, más del 70 % de las lesiones establecidas de pénfigo se han curado. En algunas modalidades, más del 80 % de las lesiones establecidas de pénfigo se han curado. En algunas modalidades, más del 90 % de las lesiones establecidas de pénfigo se han curado.

En algunas modalidades, los métodos comprenden conseguir el final de la fase de consolidación definido como una visita médica en la que no se han desarrollado nuevas lesiones de pénfigo durante un mínimo de 2 semanas y se ha curado la mayoría de las lesiones establecidas de pénfigo después de 168 días de la administración de PRN1008. En algunas modalidades, más del 50 % de las lesiones establecidas de pénfigo se han curado. En algunas modalidades, más del 60 % de las lesiones establecidas de pénfigo se han curado. En algunas modalidades, más del 70 % de las lesiones establecidas de pénfigo se han curado. En algunas modalidades, más del 80 % de las lesiones establecidas de pénfigo se han curado. En algunas modalidades, más del 90 % de las lesiones establecidas de pénfigo se han curado.

del 70 % de las lesiones establecidas de pénfigo se han curado. En algunas modalidades, más del 80 % de las lesiones establecidas de pénfigo se han curado. En algunas modalidades, más del 90 % de las lesiones establecidas de pénfigo se han curado.

En la presente memoria también se describen métodos para tratar a un paciente humano que padece de pénfigo vulgar o pénfigo foliáceo que comprenden administrar al paciente humano una dosis de 400 mg de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (PRN1008) una vez al día (QD) durante al menos 14 días.

En algunas modalidades, se administra al paciente humano una dosis de 400 mg de PRN1008 QD durante 14 a 168 días.

En algunas modalidades, se administra al paciente humano una dosis de 400 mg de PRN1008 QD durante 168 días como máximo.

En algunas modalidades, se administra al paciente humano una dosis de 400 mg de PRN1008 QD durante 14 días. En algunas modalidades, se administra al paciente una dosis de 400 mg de PRN1008 QD durante 28 días. En algunas modalidades, se administra al paciente una dosis de 400 mg de PRN1008 QD durante 84 días. En algunas modalidades, se administra al paciente una dosis de 400 mg de PRN1008 QD durante 168 días.

Algunas modalidades de la presente descripción se refieren a métodos para tratar pénfigo en un paciente humano que lo necesita que comprenden administrar al paciente humano una dosis de al menos 400 mg de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (PRN1008) dos veces al día (BID) durante al menos

14 días.

En algunas modalidades, se administra al paciente humano una dosis de al menos 400 mg de PRN1008 BID durante 14 a 84 días. En algunas modalidades, se administra al paciente humano una dosis de al menos 400 mg de PRN1008 BID durante 14 días. En algunas modalidades, se administra al paciente humano una dosis de al menos 400 mg de PRN1008 BID durante 28 días. En algunas modalidades, se administra al paciente humano una dosis de al menos 400 mg de PRN1008 BID durante 84 días.

En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar al paciente humano una dosis de 400 mg de PRN1008 BID durante al menos 14 días.

En algunas modalidades, se administra al paciente humano una dosis de 400 mg de PRN1008 BID durante 14 a 84 días. En algunas modalidades, se administra al paciente humano una dosis de 400 mg de PRN1008 BID durante 14 días. En algunas modalidades, se administra al paciente humano una dosis de 400 mg de PRN1008 BID durante 28 días. En algunas modalidades, se administra al paciente humano una dosis de 400 mg de PRN1008 BID durante 84 días.

En algunas modalidades, los métodos comprenden:

administrar al paciente humano una primera dosis de 400 mg de PRN1008 dos veces al día (BID) durante al menos 14 días; y

administrar al paciente humano una segunda dosis de 500 mg de PRN1008 dos veces al día (BID) después de la administración de la primera dosis.

En algunas modalidades, se administra al paciente humano una primera dosis de 400 mg de PRN1008 BID durante 14 a 28 días. En algunas modalidades, se administra al paciente humano una primera dosis de 400 mg de PRN1008 BID durante más de 28 días. En algunas modalidades, se administra al paciente humano una

primera dosis de 400 mg de PRN1008 BID durante 33 días.

En algunas modalidades, se administra PRN1008 al paciente humano durante 84 días como máximo.

En algunas modalidades, los métodos comprenden:

administrar al paciente humano una primera dosis de 400 mg de PRN1008 dos veces al día (BID) durante al menos 14 días; y

administrar al paciente humano una segunda dosis de 600 mg de PRN1008 dos veces al día (BID) después de la administración de la primera dosis.

En algunas modalidades, se administra al paciente humano una primera dosis de 400 mg de PRN1008 BID durante 14 a 28 días. En algunas modalidades, se administra al paciente humano una primera dosis de 400 mg de PRN1008 BID durante más de 28 días. En algunas modalidades, se administra al paciente humano una primera dosis de 400 mg de PRN1008 BID durante 22 días. En algunas modalidades, se administra al paciente humano una primera dosis de 400 mg de PRN1008 BID durante 56 días.

En algunas modalidades, se administra PRN1008 al paciente humano durante 84 días como máximo.

En algunas modalidades, los métodos comprenden:

administrar al paciente humano una primera dosis de 400 mg de PRN1008 dos veces al día (BID) durante al menos 14 días;

administrar al paciente humano una segunda dosis de 500 mg de PRN1008 dos veces al día (BID) durante al menos 14 días después de la administración de la primera dosis; y

administrar al paciente humano una tercera dosis de 600 mg de PRN1008 dos veces al día (BID) después de la administración de la segunda dosis.

En algunas modalidades, se administra al paciente humano una primera dosis de 400 mg de PRN1008 BID durante 14 a 28 días. En algunas modalidades, se administra al paciente humano una primera dosis de 400 mg de PRN1008 BID durante más de 28 días.

En algunas modalidades, se administra al paciente humano una segunda dosis de 500 mg de PRN1008 BID durante 14 a 28 días después de la administración de la primera dosis.

En algunas modalidades, se administra PRN1008 al paciente humano durante 84 días como máximo.

En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar PRN1008 en combinación con un primer corticosteroide a una dosis de menos de o igual a 0,5 mg/kg/día ($\leq 0,5$ mg/kg/día).

En algunas modalidades, el primer corticosteroide se elige de prednisona, prednisolona, y metilprednisolona.

En algunas modalidades, el paciente humano se caracteriza por pénfigo sin tratar o recidivante antes de la administración de PRN1008. En algunas modalidades, el paciente humano se caracteriza por pénfigo sin tratar antes de la administración de PRN1008. En algunas modalidades, el paciente humano se caracteriza por pénfigo recidivante antes de la administración de PRN1008.

En algunas modalidades, el paciente humano se caracteriza por pénfigo vulgar sin tratar o recidivante antes de la administración de PRN1008. En algunas modalidades, el paciente humano se caracteriza por pénfigo vulgar sin tratar antes de la administración de PRN1008. En algunas modalidades, el paciente humano se caracteriza por pénfigo vulgar recidivante antes de la administración de PRN1008.

En algunas modalidades, el paciente humano se caracteriza por pénfigo

foliáceo sin tratar o recidivante antes de la administración de PRN1008. En algunas modalidades, el paciente humano se caracteriza por pénfigo foliáceo sin tratar antes de la administración de PRN1008. En algunas modalidades, el paciente humano se caracteriza por pénfigo foliáceo recidivante antes de la administración de PRN1008.

En algunas modalidades, el paciente humano se caracteriza por una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) de 8 puntos a 60 puntos antes de la administración de PRN1008. En algunas modalidades, el paciente humano se caracteriza por una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) de 8 puntos a 45 puntos antes de la administración de PRN1008.

En algunas modalidades, el paciente humano se caracteriza por una dosis de mantenimiento de menos de o igual a 0,5 mg/kg/día ($\leq 0,5$ mg/kg/día) de un segundo corticosteroide antes de la administración de PRN1008.

En algunas modalidades, el segundo corticosteroide se elige de prednisona, prednisolona, y metilprednisolona.

En algunas modalidades, el primer corticosteroide es el mismo que el segundo corticosteroide. En algunas modalidades, el primer corticosteroide no es el mismo que el segundo corticosteroide.

En algunas modalidades, PRN1008 comprende el isómero (E) de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo. En algunas modalidades, PRN1008 comprende el isómero (Z) de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo. En algunas modalidades, PRN1008 comprende una mezcla de los isómeros (E) y (Z) de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-

fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo.

En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir una puntuación cutánea del índice de la actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI). En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) al menos un 20 %. En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) al menos un 25 %. En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) al menos un 30 %. En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) al menos un 35 %. En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) al menos un 40 %. En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) al menos un 45 %. En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) al menos un 50 %. En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) al menos un 55 %. En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) al menos un 60 %. En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) al menos un 65 %. En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir una puntuación cutánea del índice de

actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) al menos un 70 %. En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) al menos un 75 %. En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) al menos un 80 %. En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) al menos un 85 %. En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) al menos un 90 %.

En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) después de 14 días de la administración de PRN1008. En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) después de 28 días de la administración de PRN1008. En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) después de 56 días de la administración de PRN1008. En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) después de 84 días de la administración de PRN1008. En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) después de 112 días de la administración de PRN1008. En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) después de 140 días de la administración de PRN1008. En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad

de pénfigo (PDAI) después de 168 días de la administración de PRN1008.

En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) al menos un 20 % después de 14 días de la administración de PRN1008. En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) al menos un 20 % después de 28 días de la administración de PRN1008. En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) al menos un 50 % después de 56 días de la administración de PRN1008. En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) al menos un 50 % después de 84 días de la administración de PRN1008. En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) al menos un 70 % después de 168 días de la administración de PRN1008. En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) al menos un 75 % después de 168 días de la administración de PRN1008.

En algunas modalidades, el paciente humano se caracteriza por una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) de 0 o 1 después de la administración de PRN1008. En algunas modalidades, el paciente humano se caracteriza por una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) de 0 después de la administración de PRN1008. En algunas modalidades, el paciente humano se caracteriza por una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) de 1 después de la administración de PRN1008.

En algunas modalidades, el paciente humano se caracteriza por una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) de 0 o 1 después de 168 días de la administración de PRN1008. En algunas modalidades, el paciente humano se caracteriza por una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) de 0 después de 168 días de la administración de PRN1008. En algunas modalidades, el paciente humano se caracteriza por una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) de 1 después de 168 días de la administración de PRN1008.

En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir el uso diario promedio de corticosteroides por el paciente humano. En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir el uso diario promedio de corticosteroides por el paciente humano al menos un 20 %. En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir el uso diario promedio de corticosteroides por el paciente humano al menos un 25 %. En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir el uso diario promedio de corticosteroides por el paciente humano al menos un 30 %. En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir el uso diario promedio de corticosteroides por el paciente humano al menos un 35 %. En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir el uso diario promedio de corticosteroides por el paciente humano al menos un 40 %. En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir el uso diario promedio de corticosteroides por el paciente humano al menos un 45 %. En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir el uso diario promedio de corticosteroides por el paciente humano al menos un 50 %. En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir el uso diario promedio de corticosteroides por el paciente humano al menos un 55 %. En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir el uso diario

promedio de corticosteroides por el paciente humano al menos un 60 %. En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir el uso diario promedio de corticosteroides por el paciente humano al menos un 65 %.

En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir el uso diario promedio de corticosteroides por el paciente humano al menos un 20 % después de 56 días de la administración de PRN1008. En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir el uso diario promedio de corticosteroides por el paciente humano al menos un 30 % después de 84 días de la administración de PRN1008. En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir el uso diario promedio de corticosteroides por el paciente humano al menos un 50 % después de 112 días de la administración de PRN1008.

En algunas modalidades, los métodos comprenden conseguir una remisión completa. En algunas modalidades, los métodos comprenden conseguir la remisión completa después de 84 días de la administración de PRN1008. En algunas modalidades, los métodos comprenden conseguir la remisión completa después de 168 días de la administración de PRN1008.

En algunas modalidades, los métodos comprenden conseguir el control de la actividad de la enfermedad definido como una visita para un chequeo médico en la que cesa la formación de nuevas lesiones de pénfigo y empiezan a curarse las lesiones establecidas de pénfigo. En algunas modalidades, los métodos comprenden conseguir el control de la actividad de la enfermedad después de 84 días de la administración de PRN1008. En algunas modalidades, los métodos comprenden conseguir el control de la actividad de la enfermedad después de 168 días de la administración de PRN1008.

En algunas modalidades, los métodos comprenden curar lesiones

establecidas de pénfigo. En algunas modalidades, los métodos comprenden curar al menos el 50 % de las lesiones establecidas de pénfigo. En algunas modalidades, los métodos comprenden curar al menos el 60 % de las lesiones establecidas de pénfigo. En algunas modalidades, los métodos comprenden curar al menos el 70 % de las lesiones establecidas de pénfigo. En algunas modalidades, los métodos comprenden curar al menos el 80 % de las lesiones establecidas de pénfigo. En algunas modalidades, los métodos comprenden curar al menos el 90 % de las lesiones establecidas de pénfigo.

En algunas modalidades, los métodos comprenden curar al menos el 50 % de las lesiones establecidas de pénfigo después de 84 días de la administración de PRN1008. En algunas modalidades, los métodos comprenden curar al menos el 60 % de las lesiones establecidas de pénfigo después de 84 días de la administración de PRN1008. En algunas modalidades, los métodos comprenden curar al menos el 70 % de las lesiones establecidas de pénfigo después de 84 días de la administración de PRN1008. En algunas modalidades, los métodos comprenden curar al menos el 80 % de las lesiones establecidas de pénfigo después de 84 días de la administración de PRN1008. En algunas modalidades, los métodos comprenden curar al menos el 90 % de las lesiones establecidas de pénfigo después de 84 días de la administración de PRN1008.

En algunas modalidades, los métodos comprenden curar al menos el 50 % de las lesiones establecidas de pénfigo después de 168 días de la administración de PRN1008. En algunas modalidades, los métodos comprenden curar al menos el 60 % de las lesiones establecidas de pénfigo después de 168 días de la administración de PRN1008. En algunas modalidades, los métodos comprenden curar al menos el 70 % de las lesiones establecidas de pénfigo después de 168 días de la

administración de PRN1008. En algunas modalidades, los métodos comprenden curar al menos el 80 % de las lesiones establecidas de pénfigo después de 168 días de la administración de PRN1008. En algunas modalidades, los métodos comprenden curar al menos el 90 % de las lesiones establecidas de pénfigo después de 168 días de la administración de PRN1008.

En algunas modalidades, los métodos comprenden prevenir la formación de nuevas lesiones de pénfigo. En algunas modalidades, los métodos comprenden prevenir la formación de nuevas lesiones de pénfigo después de 84 días de la administración de PRN1008. En algunas modalidades, los métodos comprenden prevenir la formación de nuevas lesiones de pénfigo después de 168 días de la administración de PRN1008.

En algunas modalidades, los métodos comprenden conseguir el final de la fase de consolidación definido como una visita médica en la que no se han desarrollado nuevas lesiones de pénfigo durante un mínimo de 2 semanas y se ha curado la mayoría de las lesiones establecidas de pénfigo. En algunas modalidades, más del 50 % de las lesiones establecidas de pénfigo se han curado. En algunas modalidades, más del 60 % de las lesiones establecidas de pénfigo se han curado. En algunas modalidades, más del 70 % de las lesiones establecidas de pénfigo se han curado. En algunas modalidades, más del 80 % de las lesiones establecidas de pénfigo se han curado. En algunas modalidades, más del 90 % de las lesiones establecidas de pénfigo se han curado.

En algunas modalidades, los métodos comprenden conseguir el final de la fase de consolidación definido como una visita médica en la que no se han desarrollado nuevas lesiones de pénfigo durante un mínimo de 2 semanas y se ha curado la mayoría de las lesiones establecidas de pénfigo después de 168 días de la

administración de PRN1008. En algunas modalidades, más del 50 % de las lesiones establecidas de pénfigo se han curado. En algunas modalidades, más del 60 % de las lesiones establecidas de pénfigo se han curado. En algunas modalidades, más del 70 % de las lesiones establecidas de pénfigo se han curado. En algunas modalidades, más del 80 % de las lesiones establecidas de pénfigo se han curado. En algunas modalidades, más del 90 % de las lesiones establecidas de pénfigo se han curado.

Algunas modalidades de la presente descripción se refieren a métodos para conseguir un punto final primario en el 17 % al 39 % de una población de pacientes humanos que está siendo sometida a tratamiento para pénfigo que comprenden:

administrar a cada miembro de la población de pacientes humanos una dosis de 400 mg de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (PRN1008) una vez al día (QD) durante 14 días, opcionalmente en combinación con un primer corticosteroide a una dosis de menos de o igual a 0,5 mg/kg/día ($\leq$ 0,5 mg/kg/día), en donde cada miembro de la población de pacientes humanos se caracterizó por:

pénfigo sin tratar o recidivante; y

una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) de 8-60 puntos,

una dosis de mantenimiento de menos de o igual a 0,5 mg/kg/día ($\leq$ 0,5 mg/kg/día) de un segundo corticosteroide,

antes de la administración de PRN1008,

en donde el punto final primario comprende el control de la actividad de la enfermedad (CDA) definido como una visita para un chequeo médico en la que cesa

la formación de nuevas lesiones de pénfigo y empiezan a curarse las lesiones establecidas de pénfigo.

En algunas modalidades, los métodos comprenden conseguir el punto final primario en el 22 % al 34 % de la población de pacientes humanos.

En algunas modalidades, los métodos comprenden conseguir el punto final primario en el 27 % al 29 % de la población de pacientes humanos.

En algunas modalidades, la población de pacientes humanos se está sometiendo a tratamiento para pénfigo vulgar o pénfigo foliáceo.

En algunas modalidades, cada miembro de la población de pacientes humanos se caracterizó por pénfigo vulgar sin tratar o recidivante o pénfigo foliáceo sin tratar o recidivante antes de la administración de PRN1008. En algunas modalidades, cada miembro de la población de pacientes humanos se caracterizó por pénfigo vulgar sin tratar o recidivante antes de la administración de PRN1008.

En algunas modalidades, el primer corticosteroide administrado a un miembro de la población de pacientes humanos y el segundo corticosteroide administrado al miembro de la población de pacientes humanos se eligen independientemente de prednisona, prednisolona, y metilprednisolona. En algunas modalidades, el primer corticosteroide administrado a un miembro de la población de pacientes humanos es el mismo que el segundo corticosteroide administrado al miembro de la población de pacientes humanos. En algunas modalidades, el primer corticosteroide administrado a un miembro de la población de pacientes humanos no es el mismo que el segundo corticosteroide administrado al miembro de la población de pacientes humanos.

También se proporciona un método para conseguir un punto final primario en el 27 % al 29 % de una población de pacientes humanos que está siendo sometida a tratamiento para pénfigo vulgar (PV), pénfigo, o pénfigo foliáceo (PF) que comprende

administrar a la población de pacientes 400 mg de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (PRN1008) una vez al día (QD) durante 14 días en combinación con un corticosteroide a una dosis de menos de o igual a 0,5 mg/kg/día ($\leq 0,5$ mg/kg/día), en donde antes de la administración de 400 mg QD de PRN1008, la población de pacientes tiene (a) PV sin tratar o recidivante; y (b) una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) de 8-60 puntos, y se mantiene con una terapia de dosis baja de corticosteroide (LDCS) que comprende administrar un corticosteroide a una dosis de $\leq 0,5$ mg/kg/día; en donde el punto final primario comprende el control de la actividad de la enfermedad (CDA) definido como una visita de chequeo médico en la que cesa la formación de nuevas lesiones de PV o PF y empiezan a curarse las lesiones establecidas de PV y PF.

Algunas modalidades de la presente descripción se refieren a métodos para conseguir un punto final primario en el 33 % al 53 % de una población de pacientes humanos que está siendo sometida a tratamiento para pénfigo que comprenden:

administrar a cada miembro de la población de pacientes humanos una dosis de 400 mg de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (PRN1008) una vez al día (QD) durante 28 días, opcionalmente en combinación con un primer corticosteroide a una dosis de menos de o igual a 0,5 mg/kg/día ($\leq 0,5$ mg/kg/día), en donde cada miembro de la población de pacientes humanos se caracterizó por:

pénfigo sin tratar o recidivante;

una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) de 8-60 puntos; y

una dosis de mantenimiento de menos de o igual a 0,5 mg/kg/día ($\leq 0,5$ mg/kg/día) de un segundo corticosteroide,

antes de la administración de PRN1008,

en donde el punto final primario comprende el control de la actividad de la enfermedad (CDA) definido como una visita de chequeo médico en la que cesa la formación de nuevas lesiones de pénfigo y empiezan a curarse las lesiones establecidas de pénfigo.

En algunas modalidades, los métodos comprenden conseguir el punto final primario en el 38 % al 48 % de la población de pacientes humanos.

En algunas modalidades, los métodos comprenden conseguir el punto final primario en el 43 % de la población de pacientes humanos.

En algunas modalidades, la población de pacientes humanos está siendo sometida a tratamiento para pénfigo vulgar o pénfigo foliáceo.

En algunas modalidades, cada miembro de la población de pacientes humanos se caracterizó por pénfigo vulgar sin tratar o recidivante o pénfigo foliáceo sin tratar o recidivante antes de la administración de PRN1008. En algunas modalidades, cada miembro de la población de pacientes humanos se caracterizó por pénfigo vulgar sin tratar o recidivante antes de la administración de PRN1008.

En algunas modalidades, el primer corticosteroide administrado a un miembro de la población de pacientes humanos y el segundo corticosteroide administrado al miembro de la población de pacientes humanos se eligen independientemente de prednisona, prednisolona, y metilprednisolona. En algunas modalidades, el primer corticosteroide administrado a un miembro de la población de pacientes humanos es el mismo que el segundo corticosteroide administrado al miembro de la población de pacientes humanos. En algunas modalidades, el primer corticosteroide administrado

a un miembro de la población de pacientes humanos no es el mismo que el segundo corticosteroide administrado al miembro de la población de pacientes humanos.

En la presente memoria también se proporciona un método para conseguir un punto final primario en el 43 % de una población de pacientes humanos que está siendo sometida a tratamiento para pénfigo vulgar (PV) o pénfigo o pénfigo foliáceo (PF) que comprende administrar a la población de pacientes 400 mg de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (PRN1008) una vez al día (QD) durante 28 días, en donde a lo largo de la administración de PRN1008 a la población de pacientes, también se administra a la población de pacientes un corticosteroide a una dosis de menos de o igual a 0,5 mg/kg/día ($\leq 0,5$ mg/kg/día); en donde antes de la administración de 400 mg QD de PRN1008, la población de pacientes tiene (a) PV sin tratar o recidivante; y (b) una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) de 8-60 puntos, y se mantiene con una terapia de dosis baja de corticosteroide (LDCS) que comprende administrar un corticosteroide a una dosis de $\leq 0,5$ mg/kg/día; en donde el punto final primario comprende el control de la actividad de la enfermedad (CDA) definido como una visita de chequeo médico en la que cesa la formación de nuevas lesiones de PV o PF y empiezan a curarse las lesiones establecidas de PV y PF.

Algunas modalidades de la presente descripción se refieren a métodos para conseguir un punto final primario en el 40 % al 60 % de una población de pacientes humanos que está siendo sometida a tratamiento para pénfigo que comprenden:

administrar a cada miembro de la población de pacientes humanos una dosis de 400 mg de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo

(PRN1008) una vez al día (QD) durante 84 días, opcionalmente en combinación con un primer corticosteroide a una dosis de menos de o igual a 0,5 mg/kg/día ($\leq 0,5$ mg/kg/día), en donde cada miembro de la población de pacientes humanos se caracterizó por:

pénfigo sin tratar o recidivante;

una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) de 8-60 puntos; y

una dosis de mantenimiento de menos de o igual a 0,5 mg/kg/día ($\leq 0,5$ mg/kg/día) de un segundo corticosteroide,

antes de la administración de PRN1008,

en donde el punto final primario comprende el control de la actividad de la enfermedad (CDA) definido como una visita para un chequeo médico en la que cesa la formación de nuevas lesiones de pénfigo y empiezan a curarse las lesiones establecidas de pénfigo.

En algunas modalidades, los métodos comprenden conseguir el punto final primario en el 45 % al 55 % de la población de pacientes humanos.

En algunas modalidades, los métodos comprenden conseguir el punto final primario en el 50 % de la población de pacientes humanos.

En algunas modalidades, la población de pacientes humanos está siendo sometida a tratamiento para pénfigo vulgar o pénfigo foliáceo.

En algunas modalidades, cada miembro de la población de pacientes humanos se caracterizó por pénfigo vulgar sin tratar o recidivante o pénfigo foliáceo sin tratar o recidivante antes de la administración de PRN1008. En algunas modalidades, cada miembro de la población de pacientes humanos se caracterizó por pénfigo vulgar sin tratar o recidivante antes de la administración de PRN1008.

En algunas modalidades, el primer corticosteroide administrado a un miembro de la población de pacientes humanos y el segundo corticosteroide administrado al miembro de la población de pacientes humanos se eligen independientemente de prednisona, prednisolona, y metilprednisolona. En algunas modalidades, el primer corticosteroide administrado a un miembro de la población de pacientes humanos es el mismo que el segundo corticosteroide administrado al miembro de la población de pacientes humanos. En algunas modalidades, el primer corticosteroide administrado a un miembro de la población de pacientes humanos no es el mismo que el segundo corticosteroide administrado al miembro de la población de pacientes humanos.

En la presente memoria también se proporciona un método para conseguir un punto final primario en el 50 % de una población de pacientes humanos que está siendo sometida a tratamiento para pénfigo vulgar (PV) o pénfigo o pénfigo foliáceo (PF) que comprende administrar a la población de pacientes 400 mg de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (PRN1008) una vez al día (QD) durante 84 días, en donde a lo largo de la administración de PRN1008 a la población de pacientes, también se administra a la población de pacientes un corticosteroide a una dosis de menos de o igual a 0,5 mg/kg/día ($\leq 0,5$ mg/kg/día); en donde antes de la administración de 400 mg QD de PRN1008, la población de pacientes tiene (a) PV sin tratar o recidivante; y (b) una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) de 8-60 puntos, y se mantiene con una terapia de dosis baja de corticosteroide (LDCS) que comprende administrar un corticosteroide a una dosis de $\leq 0,5$ mg/kg/día; en donde el punto final primario comprende el control de la actividad de la enfermedad (CDA) definido como una visita de chequeo médico en la que cesa la formación de nuevas lesiones de PV o PF y empiezan a curarse las

lesiones establecidas de PV y PF.

Algunas modalidades de la presente descripción se refieren a métodos para conseguir un punto final primario en el 43 % al 63 % de una población de pacientes humanos que está siendo sometida a tratamiento para pénfigo que comprende:

administrar a cada miembro de la población de pacientes una dosis de 400 mg de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (PRN1008) una vez al día (QD) durante 14 días, opcionalmente en combinación con un primer corticosteroide a una dosis de menos de o igual a 0,5 mg/kg/día ($\leq 0,5$ mg/kg/día), seguido de una dosis de 400 mg de PRN1008 dos veces al día (BID) durante 14 días en combinación con el primer corticosteroide a una dosis de menos de o igual a 0,5 mg/kg/día ($\leq 0,5$ mg/kg/día), en donde cada miembro de la población de pacientes humanos se caracterizó por:

pénfigo sin tratar o recidivante;

una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) de 8-60 puntos; y

una dosis de mantenimiento de menos de o igual a 0,5 mg/kg/día ($\leq 0,5$ mg/kg/día) de un segundo corticosteroide,

antes de la administración de PRN1008,

en donde el punto final primario comprende el control de la actividad de la enfermedad (CDA) definido como una visita para un chequeo médico en la que cesa la formación de nuevas lesiones de pénfigo y empiezan a curarse las lesiones establecidas de pénfigo.

En algunas modalidades, los métodos comprenden conseguir el punto final primario en el 48 % al 58 % de la población de pacientes humanos.

En algunas modalidades, los métodos comprenden conseguir el punto final primario en el 53 % de la población de pacientes humanos.

En algunas modalidades, la población de pacientes humanos está siendo sometida a tratamiento para pénfigo vulgar o pénfigo foliáceo.

En algunas modalidades, cada miembro de la población de pacientes humanos se caracterizó por pénfigo vulgar sin tratar o recidivante o pénfigo foliáceo sin tratar o recidivante antes de la administración de PRN1008. En algunas modalidades, cada miembro de la población de pacientes humanos se caracterizó por pénfigo vulgar sin tratar o recidivante antes de la administración de PRN1008.

En algunas modalidades, el primer corticosteroide administrado a un miembro de la población de pacientes humanos y el segundo corticosteroide administrado al miembro de la población de pacientes humanos se eligen independientemente de prednisona, prednisolona, y metilprednisolona. En algunas modalidades, el primer corticosteroide administrado a un miembro de la población de pacientes humanos es el mismo que el segundo corticosteroide administrado al miembro de la población de pacientes humanos. En algunas modalidades, el primer corticosteroide administrado a un miembro de la población de pacientes humanos no es el mismo que el segundo corticosteroide administrado al miembro de la población de pacientes humanos.

También se incluye un método para conseguir un punto final primario en el 53 % de una población de pacientes humanos que está siendo sometida a tratamiento para pénfigo vulgar (PV) o pénfigo o pénfigo foliáceo (PF) que comprende administrar a la población de pacientes 400 mg de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (PRN1008) una vez al día (QD) durante 14 días, seguido del aumento escalonado de la dosis de PRN1008 hasta 400 mg BID durante

14 días, en donde a lo largo de la administración de PRN1008 a la población de pacientes, también se administra a la población de pacientes un corticosteroide a una dosis de menos de o igual a 0,5 mg/kg/día ($\leq 0,5$ mg/kg/día); en donde antes de la administración de 400 mg QD de PRN1008, la población de pacientes tiene (a) PV sin tratar o recidivante; y (b) una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) de 8-60 puntos, y se mantiene con una terapia de dosis baja de corticosteroide (LDCS) que comprende administrar un corticosteroide a una dosis de $\leq 0,5$ mg/kg/día; en donde el punto final primario comprende el control de la actividad de la enfermedad (CDA) definido como una visita para un chequeo médico en la que cesa la formación de nuevas lesiones de PV o PF y empiezan a curarse las lesiones establecidas de PV y PF.

Algunas modalidades de la presente descripción se refieren a métodos para conseguir un punto final primario en el 70 % al 90 % de una población de pacientes humanos que está siendo sometida a tratamiento para pénfigo que comprenden:

administrar a cada miembro de la población de pacientes humanos una dosis de 400 mg de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (PRN1008) una vez al día (QD) durante 14 días, opcionalmente en combinación con un primer corticosteroide a una dosis de menos de o igual a 0,5 mg/kg/día ($\leq 0,5$ mg/kg/día), seguido de una dosis de 400 mg de PRN1008 dos veces al día (BID) durante 14 días en combinación con el primer corticosteroide a una dosis de menos de o igual a 0,5 mg/kg/día ($\leq 0,5$ mg/kg/día), seguido además de una dosis de 600 mg de PRN1008 dos veces al día (BID) durante 56 días en combinación con el primer corticosteroide a una dosis de menos de o igual a 0,5 mg/kg/día ($\leq 0,5$ mg/kg/día), en donde cada miembro de la población de pacientes humanos se caracterizó por:

pénfigo sin tratar o recidivante;
una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) de 8-60 puntos; y
una dosis de mantenimiento de menos de o igual a 0,5 mg/kg/día ($\leq 0,5$ mg/kg/día) de un segundo corticosteroide,
antes de la administración de PRN1008,
en donde el punto final primario comprende el control de la actividad de la enfermedad (CDA) definido como una visita para un chequeo médico en la que cesa la formación de nuevas lesiones de pénfigo y empiezan a curarse las lesiones establecidas de pénfigo.

En algunas modalidades, los métodos comprenden conseguir el punto final primario en el 75 % al 85 % de la población de pacientes humanos.

En algunas modalidades, los métodos comprenden conseguir el punto final primario en el 80 % de la población de pacientes humanos.

En algunas modalidades, la población de pacientes humanos está siendo sometida a tratamiento para pénfigo vulgar o pénfigo foliáceo.

En algunas modalidades, cada miembro de la población de pacientes humanos se caracterizó por pénfigo vulgar sin tratar o recidivante o pénfigo foliáceo sin tratar o recidivante antes de la administración de PRN1008. En algunas modalidades, cada miembro de la población de pacientes humanos se caracterizó por pénfigo vulgar sin tratar o recidivante antes de la administración de PRN1008.

En algunas modalidades, el primer corticosteroide administrado a un miembro de la población de pacientes humanos y el segundo corticosteroide administrado al miembro de la población de pacientes humanos se eligen independientemente de prednisona, prednisolona, y metilprednisolona. En algunas modalidades, el primer

corticosteroide administrado a un miembro de la población de pacientes humanos es el mismo que el segundo corticosteroide administrado al miembro de la población de pacientes humanos. En algunas modalidades, el primer corticosteroide administrado a un miembro de la población de pacientes humanos no es el mismo que el segundo corticosteroide administrado al miembro de la población de pacientes humanos.

También se incluye un método para conseguir un punto final primario en el 80 % de una población de pacientes humanos que está siendo sometida a tratamiento para pénfigo vulgar (PV) o pénfigo o pénfigo foliáceo (PF) que comprende administrar a la población de pacientes 400 mg de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (PRN1008) una vez al día (QD) durante 14 días, seguido del aumento escalonado de la dosis de PRN1008 hasta 400 mg BID durante 14 días, seguido además del aumento escalonado de la dosis de PRN1008 hasta 600 mg BID durante 56 días, en donde a lo largo de la administración de PRN1008 a la población de pacientes, también se administra a la población de pacientes un corticosteroide a una dosis de menos de o igual a 0,5 mg/kg/día ($\leq 0,5$ mg/kg/día); en donde antes de la administración de 400 mg QD de PRN1008, la población de pacientes tiene (a) PV sin tratar o recidivante; y (b) una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) de 8-60 puntos, y se mantiene con una terapia de dosis baja de corticosteroide (LDCS) que comprende administrar un corticosteroide a una dosis de $\leq 0,5$ mg/kg/día; en donde el punto final primario comprende el control de la actividad de la enfermedad (CDA) definido como una visita para un chequeo médico en la que cesa la formación de nuevas lesiones de PV o PF y empiezan a curarse las lesiones establecidas de PV y PF.

Algunas modalidades de la presente descripción se refieren a métodos para

conseguir la remisión completa de la enfermedad en el 4,5 % al 9,5 % de una población de pacientes humanos que está siendo sometida a tratamiento para pénfigo que comprenden:

administrar a cada miembro de la población de pacientes humanos una dosis de 400 mg de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (PRN1008) una vez al día (QD) durante 84 días, en donde cada miembro de la población de pacientes humanos se caracterizó por:

pénfigo sin tratar o recidivante;

una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) de 8-60 puntos; y

una dosis de mantenimiento de menos de o igual a 0,5 mg/kg/día ($\leq 0,5$ mg/kg/día) de un primer corticosteroide,

antes de la administración de PRN1008,

en donde la remisión completa se define como la ausencia de lesiones nuevas y establecidas de pénfigo.

En algunas modalidades, los métodos comprenden conseguir la remisión completa de la enfermedad en el 6 % al 8 % de la población de pacientes humanos.

En algunas modalidades, los métodos comprenden conseguir la remisión completa de la enfermedad en el 7 % de la población de pacientes humanos.

En algunas modalidades, la población de pacientes humanos está siendo sometida a tratamiento para pénfigo vulgar o pénfigo foliáceo.

En algunas modalidades, cada miembro de la población de pacientes humanos se caracterizó por pénfigo vulgar sin tratar o recidivante o pénfigo foliáceo sin tratar o recidivante antes de la administración de PRN1008. En algunas

modalidades, cada miembro de la población de pacientes humanos se caracterizó por pénfigo vulgar sin tratar o recidivante antes de la administración de PRN1008.

En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar a cada miembro de la población de pacientes humanos una dosis de 400 mg de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (PRN1008) una vez al día (QD) durante 84 días en combinación con un segundo corticosteroide a una dosis de menos de o igual a 0,5 mg/kg/día ($\leq 0,5$ mg/kg/día).

En algunas modalidades, el primer corticosteroide administrado a un miembro de la población de pacientes humanos y el segundo corticosteroide administrado al miembro de la población de pacientes humanos se eligen independientemente de prednisona, prednisolona, y metilprednisolona. En algunas modalidades, el primer corticosteroide administrado a un miembro de la población de pacientes humanos es el mismo que el segundo corticosteroide administrado al miembro de la población de pacientes humanos. En algunas modalidades, el primer corticosteroide administrado a un miembro de la población de pacientes humanos no es el mismo que el segundo corticosteroide administrado al miembro de la población de pacientes humanos.

También se proporciona un método para conseguir la remisión completa de la enfermedad en el 7 % de una población de pacientes humanos que está siendo sometida a tratamiento para pénfigo vulgar (PV) o pénfigo o pénfigo foliáceo (PF) que comprende administrar a la población de pacientes 400 mg de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (PRN1008) una vez al día (QD) durante 84 días, en donde antes de la administración de 400 mg QD de PRN1008, la población de pacientes tiene (a) PV sin tratar o recidivante; y (b) una puntuación cutánea del

índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) de 8-60 puntos, y se mantiene con una terapia de dosis baja de corticosteroide (LDCS) que comprende administrar un corticosteroide a una dosis de $\leq 0,5$ mg/kg/día; en donde la remisión completa significa la ausencia de lesiones nuevas y establecidas de PV o PF.

En algunas modalidades, se administra PRN1008 en combinación con un corticosteroide a una dosis de menos de o igual a $0,5$ mg/kg/día ($\leq 0,5$ mg/kg/día).

Algunas modalidades de la presente descripción se refieren a métodos para conseguir la remisión completa de la enfermedad en el 3 % al 23 % de una población de pacientes humanos que está siendo sometida a tratamiento para pénfigo que comprenden:

administrar a cada miembro de la población de pacientes humanos una dosis de 400 mg de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (PRN1008) una vez al día (QD) durante 14 días, opcionalmente en combinación con un primer corticosteroide a una dosis de menos de o igual a $0,5$ mg/kg/día ($\leq 0,5$ mg/kg/día), seguido de una dosis de 400 mg de PRN1008 dos veces al día (BID) durante 14 días en combinación con el primer corticosteroide a una dosis de menos de o igual a $0,5$ mg/kg/día ($\leq 0,5$ mg/kg/día), seguido además de una dosis de 600 mg de PRN1008 dos veces al día (BID) durante 56 días en combinación con el primer corticosteroide a una dosis de menos de o igual a $0,5$ mg/kg/día ($\leq 0,5$ mg/kg/día), en donde cada miembro de la población de pacientes humanos se caracterizó por:

pénfigo sin tratar o recidivante;

una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) de 8-60 puntos; y

una dosis de mantenimiento de menos de o igual a $0,5$ mg/kg/día ($\leq 0,5$

mg/kg/día) de un segundo corticosteroide,

antes de la administración de PRN1008,

en donde la remisión completa se define como la ausencia de lesiones nuevas y establecidas de pénfigo.

En algunas modalidades, los métodos comprenden conseguir la remisión completa de la enfermedad en el 8 % al 18 % de la población de pacientes humanos.

En algunas modalidades, los métodos comprenden conseguir la remisión completa de la enfermedad en el 13 % de la población de pacientes humanos.

En algunas modalidades, la población de pacientes humanos está siendo sometida a tratamiento para pénfigo vulgar o pénfigo foliáceo.

En algunas modalidades, cada miembro de la población de pacientes humanos se caracterizó por pénfigo vulgar sin tratar o recidivante o pénfigo foliáceo sin tratar o recidivante antes de la administración de PRN1008. En algunas modalidades, cada miembro de la población de pacientes humanos se caracterizó por pénfigo vulgar sin tratar o recidivante antes de la administración de PRN1008.

En algunas modalidades, el primer corticosteroide administrado a un miembro de la población de pacientes humanos y el segundo corticosteroide administrado al miembro de la población de pacientes humanos se eligen independientemente de prednisona, prednisolona, y metilprednisolona. En algunas modalidades, el primer corticosteroide administrado a un miembro de la población de pacientes humanos es el mismo que el segundo corticosteroide administrado al miembro de la población de pacientes humanos. En algunas modalidades, el primer corticosteroide administrado a un miembro de la población de pacientes humanos no es el mismo que el segundo corticosteroide administrado al miembro de la población de pacientes humanos.

También se proporciona un método para conseguir la remisión completa de la

enfermedad en el 13 % de una población de pacientes humanos que está siendo sometida a tratamiento para pénfigo vulgar (PV) o pénfigo o pénfigo foliáceo (PF) que comprende administrar a la población de pacientes 400 mg de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (PRN1008) una vez al día (QD) durante 14 días, seguido del aumento escalonado de la dosis de PRN1008 hasta 400 mg BID durante 14 días, seguido del aumento adicional escalonado de la dosis hasta 600 mg BID durante 56 días, en donde a lo largo de la administración de PRN1008 a la población de pacientes, también se administra a la población de pacientes un corticosteroide a una dosis de menos de o igual a 0,5 mg/kg/día ($\leq 0,5$ mg/kg/día); en donde antes de la administración de 400 mg QD de PRN1008, la población de pacientes tiene (a) PV sin tratar o recidivante; y (b) una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) de 8-60 puntos, y se mantiene con una terapia de dosis baja de corticosteroide (LDCS) que comprende administrar un corticosteroide a una dosis de $\leq 0,5$ mg/kg/día; en donde la remisión completa significa la ausencia de lesiones nuevas y establecidas de PV o PF.

Algunas modalidades de la presente descripción se refieren a métodos para conseguir la remisión completa de la enfermedad en el 30 % al 50 % de una población de pacientes humanos que está siendo sometida a tratamiento para pénfigo que comprenden:

administrar a cada miembro de la población de pacientes humanos una dosis de 400 mg de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (PRN1008) una vez al día (QD) durante 14 días, opcionalmente en combinación con un primer corticosteroide a una dosis de menos de o igual a 0,5 mg/kg/día ($\leq 0,5$

mg/kg/día), seguido de una dosis de 400 mg de PRN1008 dos veces al día (BID) durante 14 días en combinación con el primer corticosteroide a una dosis de menos de o igual a 0,5 mg/kg/día ($\leq 0,5$ mg/kg/día), seguido además de una dosis de 600 mg de PRN1008 dos veces al día (BID) durante 140 días en combinación con el primer corticosteroide a una dosis de menos de o igual a 0,5 mg/kg/día ($\leq 0,5$ mg/kg/día); y

someter a cada miembro de la población de pacientes humanos a un periodo de postratamiento de 28 días después de la administración de PRN1008 durante el cual no se administra PRN1008 ni corticosteroide, en donde cada miembro de la población de pacientes humanos se caracterizó por:

pénfigo sin tratar o recidivante;

una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) de 8-60 puntos; y

una dosis de mantenimiento de menos de o igual a 0,5 mg/kg/día ($\leq 0,5$ mg/kg/día) de un segundo corticosteroide,

antes de la administración de PRN1008,

en donde la remisión completa se define como la ausencia de lesiones nuevas y establecidas de pénfigo.

En algunas modalidades, los métodos comprenden conseguir la remisión completa de la enfermedad en el 35 % al 45 % de la población de pacientes humanos.

En algunas modalidades, los métodos comprenden conseguir la remisión completa de la enfermedad en el 40 % de la población de pacientes humanos.

En algunas modalidades, la población de pacientes humanos está siendo sometida a tratamiento para pénfigo vulgar o pénfigo foliáceo.

En algunas modalidades, el primer corticosteroide administrado a un miembro de la población de pacientes humanos y el segundo corticosteroide administrado al

miembro de la población de pacientes humanos se eligen independientemente de prednisona, prednisolona, y metilprednisolona. En algunas modalidades, el primer corticosteroide administrado a un miembro de la población de pacientes humanos es el mismo que el segundo corticosteroide administrado al miembro de la población de pacientes humanos. En algunas modalidades, el primer corticosteroide administrado a un miembro de la población de pacientes humanos no es el mismo que el segundo corticosteroide administrado al miembro de la población de pacientes humanos.

También se proporciona un método para conseguir la remisión completa de la enfermedad en el 40 % de una población de pacientes humanos que está siendo sometida a tratamiento para pénfigo vulgar (PV) o pénfigo o pénfigo foliáceo (PF) que comprende administrar a la población de pacientes 400 mg de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (PRN1008) una vez al día (QD) durante 14 días, seguido del aumento escalonado de la dosis de PRN1008 hasta 400 mg BID durante 14 días, seguido del aumento adicional escalonado de la dosis hasta 600 mg BID durante 140 días, y posteriormente someter a la población de pacientes a seguimiento postratamiento durante 28 días, durante dicho seguimiento, no se administra a la población de pacientes PRN1008 ni corticosteroide; en donde a lo largo de la administración de PRN1008 a la población de pacientes, también se administra a la población de pacientes un corticosteroide a una dosis de menos de o igual a 0,5 mg/kg/día ($\leq 0,5$ mg/kg/día); en donde antes de la administración de 400 mg QD de PRN1008, la población de pacientes tiene (a) PV sin tratar o recidivante; y (b) una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) de 8-60 puntos, y se mantiene con una terapia de dosis baja de corticosteroide (LDCS) que comprende administrar un corticosteroide a una dosis de $\leq 0,5$ mg/kg/día;

en donde la remisión completa significa la ausencia de lesiones nuevas y establecidas de PV o PF.

Algunas modalidades de la presente descripción se refieren a métodos para tratar pénfigo en un paciente humano que comprenden:

administrar al paciente humano una dosis de 400 mg de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (PRN1008) una vez al día, opcionalmente en combinación con un primer corticosteroide a una dosis de menos de o igual a 0,5 mg/kg/día ($\leq 0,5$ mg/kg/día);

valorar si el paciente humano está consiguiendo el control de la actividad de la enfermedad y/o está alcanzando el final del periodo de consolidación durante la semana 3 y aumentar escalonadamente la dosis de PRN1008 hasta 400 mg BID si el paciente humano no está consiguiendo el control de la actividad de la enfermedad y/o no está alcanzando el final del periodo de consolidación durante la semana 3;

valorar si el paciente humano está consiguiendo el control de la actividad de la enfermedad y/o está alcanzando el final del periodo de consolidación durante la semana 5 y aumentar escalonadamente la dosis de PRN1008 hasta 600 mg BID si el paciente humano no está consiguiendo el control de la actividad de la enfermedad y/o no está alcanzando el final del periodo de consolidación durante la semana 5, en donde:

el control de la actividad de la enfermedad (CDA) se define como una visita para un chequeo médico en la que cesa la formación de nuevas lesiones de pénfigo y empiezan a curarse las lesiones establecidas de pénfigo;

el final de la fase de consolidación se define como una visita médica en la que no se han desarrollado nuevas lesiones de pénfigo durante un mínimo de 2 semanas

y se ha curado la mayoría de las lesiones establecidas de pénfigo.

En algunas modalidades, el paciente humano se caracteriza por pénfigo sin tratar o recidivante antes de la administración de PRN1008. En algunas modalidades, el paciente humano se caracteriza por pénfigo vulgar sin tratar o recidivante antes de la administración de PRN1008. En algunas modalidades, el paciente humano se caracteriza por pénfigo foliáceo sin tratar o recidivante antes de la administración de PRN1008.

En algunas modalidades, el paciente humano se caracteriza por una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) de 8-60 puntos antes de la administración de PRN1008.

En algunas modalidades, el paciente humano se caracteriza por una dosis de mantenimiento de menos de o igual a 0,5 mg/kg/día ($\leq$ 0,5 mg/kg/día) de un segundo corticosteroide antes de la administración de PRN1008.

En algunas modalidades, el paciente humano se caracteriza por:

pénfigo sin tratar o recidivante;

una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) de 8-60 puntos; y

una dosis de mantenimiento de menos de o igual a 0,5 mg/kg/día ($\leq$ 0,5 mg/kg/día) de un segundo corticosteroide,

antes de la administración de PRN1008.

En algunas modalidades, el primer corticosteroide administrado a un miembro de la población de pacientes humanos y el segundo corticosteroide administrado al miembro de la población de pacientes humanos se eligen independientemente de prednisona, prednisolona, y metilprednisolona. En algunas modalidades, el primer corticosteroide administrado a un miembro de la población de pacientes humanos es

el mismo que el segundo corticosteroide administrado al miembro de la población de pacientes humanos. En algunas modalidades, el primer corticosteroide administrado a un miembro de la población de pacientes humanos no es el mismo que el segundo corticosteroide administrado al miembro de la población de pacientes humanos.

En algunas modalidades, se administra PRN1008 al paciente durante 25 semanas.

En algunas modalidades, el final de la fase de consolidación se define como una visita médica en la que no se han desarrollado nuevas lesiones de pénfigo durante un mínimo de 2 semanas y al menos el 50 % de las lesiones establecidas de pénfigo se han curado. En algunas modalidades, el final de la fase de consolidación se define como una visita médica en la que no se han desarrollado nuevas lesiones de pénfigo durante un mínimo de 2 semanas y al menos el 60 % de las lesiones establecidas de pénfigo se han curado. En algunas modalidades, el final de la fase de consolidación se define como una visita médica en la que no se han desarrollado nuevas lesiones de pénfigo durante un mínimo de 2 semanas y al menos el 70 % de las lesiones establecidas de pénfigo se han curado. En algunas modalidades, el final de la fase de consolidación se define como una visita médica en la que no se han desarrollado nuevas lesiones de pénfigo durante un mínimo de 2 semanas y al menos el 80 % de las lesiones establecidas de pénfigo se han curado. En algunas modalidades, el final de la fase de consolidación se define como una visita médica en la que no se han desarrollado nuevas lesiones de pénfigo durante un mínimo de 2 semanas y al menos el 90 % de las lesiones establecidas de pénfigo se han curado.

También se proporciona un método para tratar pénfigo vulgar (PV) o pénfigo o pénfigo foliáceo (PF) en una población de pacientes que comprende administrar a la población un régimen de dosificación como sigue:

administrar (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (PRN1008) a una dosis de partida de 400 mg QD (en la semana 1) con aumento escalonado de la dosis permitido en la semana 3 hasta 400 mg BID y en la semana 5 hasta 600 mg BID, en donde el periodo de dosificación termina en la semana 25;

en donde la condición para el aumento escalonado de la dosis es bien (a) el paciente no está consiguiendo el control de la actividad de la enfermedad (CDA) o (b) no está alcanzando el final de la fase de consolidación (ECP);

en donde el control de la actividad de la enfermedad se define como la visita en la que cesa la formación de nuevas lesiones de PV o PF y empiezan a curarse las lesiones establecidas de PV o PF;

en donde el final de la fase de consolidación se define como la visita en la que no se han desarrollado nuevas lesiones de PV o PF durante un mínimo de 2 semanas y se ha curado la mayoría de las lesiones establecidas de PV o PF;

en donde a lo largo de la administración de PRN1008 a la población de pacientes, también se administra a la población de pacientes un corticosteroide a una dosis de menos de o igual a 0,5 mg/kg/día ($\leq 0,5$ mg/kg/día); en donde antes de la administración de 400 mg QD de PRN1008, la población de pacientes tiene (a) PV sin tratar o recidivante; y (b) una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) de 8-60 puntos, y se mantiene con una terapia de dosis baja de corticosteroide (LDCS) que comprende administrar un corticosteroide a una dosis de $\leq 0,5$ mg/kg/día.

Algunas modalidades de la presente descripción se refieren a métodos para tratar pénfigo en un paciente humano que comprenden administrar al paciente

humano una dosis de 400 mg de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (PRN1008) dos veces al día (BID) durante 168 días, opcionalmente en combinación con un primer corticosteroide a una dosis de menos de o igual a 0,5 mg/kg/día ($\leq 0,5$ mg/kg/día).

En algunas modalidades, el paciente humano se caracteriza por:

pénfigo sin tratar o recidivante; y

una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) de 8-60 puntos,

una dosis de mantenimiento de menos de o igual a 0,5 mg/kg/día ($\leq 0,5$ mg/kg/día) de un segundo corticosteroide,

antes de la administración de PRN1008.

En algunas modalidades, los métodos comprenden tratar pénfigo vulgar. En algunas modalidades, los métodos comprenden tratar pénfigo foliáceo.

En algunas modalidades, el paciente humano se caracteriza por pénfigo vulgar sin tratar o recidivante antes de la administración de PRN1008. En algunas modalidades, el paciente humano se caracteriza por pénfigo foliáceo sin tratar o recidivante antes de la administración de PRN1008.

En algunas modalidades, los métodos comprenden tratar pénfigo vulgar y el paciente humano se caracteriza por pénfigo vulgar sin tratar o recidivante antes de la administración de PRN1008. En algunas modalidades, los métodos comprenden tratar pénfigo foliáceo y el paciente humano se caracteriza por pénfigo foliáceo sin tratar o recidivante antes de la administración de PRN1008.

En algunas modalidades, el primer corticosteroide administrado a un miembro de la población de pacientes humanos y el segundo corticosteroide administrado al

miembro de la población de pacientes humanos se eligen independientemente de prednisona, prednisolona, y metilprednisolona. En algunas modalidades, el primer corticosteroide administrado a un miembro de la población de pacientes humanos es el mismo que el segundo corticosteroide administrado al miembro de la población de pacientes humanos. En algunas modalidades, el primer corticosteroide administrado a un miembro de la población de pacientes humanos no es el mismo que el segundo corticosteroide administrado al miembro de la población de pacientes humanos.

También se proporciona un método para tratar a un paciente humano que padece de pénfigo vulgar (PV) o pénfigo foliáceo (PF) que comprende:

administrar al paciente una dosis de 400 mg de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (PRN1008) dos veces al día (BID) durante 168 días, en donde a lo largo de la administración de PRN1008, también se administra al paciente un corticosteroide a una dosis de menos de o igual a 0,5 mg/kg/día ($\leq 0,5$ mg/kg/día); en donde antes de la administración de 400 mg BID de PRN1008, el paciente tiene (a) PV sin tratar o recidivante; y (b) una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) de 8-60 puntos, y se mantiene con una terapia de dosis baja de corticosteroide (LDCS) que comprende administrar un corticosteroide a una dosis de $\leq 0,5$ mg/kg/día.

La presente descripción también proporciona un método para tratar a un paciente humano que padece de pénfigo vulgar (PV) o pénfigo foliáceo (PF) que comprende:

administrar una dosis de 400 mg de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (PRN1008) dos veces al día (BID) durante al menos

14 días.

Algunas modalidades de la presente descripción se refieren a métodos para conseguir un punto final primario en el 17 % al 37 % de una población de pacientes humanos que está siendo sometida a tratamiento para pénfigo que comprenden:

administrar a cada miembro de la población de pacientes humanos una dosis de 400 mg de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (PRN1008) dos veces al día (BID) durante 14 días, opcionalmente en combinación con un primer corticosteroide a una dosis de menos de o igual a 0,5 mg/kg/día ($\leq 0,5$ mg/kg/día), en donde cada miembro de la población de pacientes humanos se caracterizó por:

pénfigo sin tratar o recidivante;

una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) de 8-45 puntos; y

una dosis de mantenimiento de menos de o igual a 0,5 mg/kg/día ($\leq 0,5$ mg/kg/día) de un segundo corticosteroide,

antes de la administración de PRN1008,

en donde el punto final primario comprende el control de la actividad de la enfermedad (CDA) definido como una visita para un chequeo médico en la que cesa la formación de nuevas lesiones de pénfigo y empiezan a curarse las lesiones establecidas de pénfigo.

En algunas modalidades, los métodos comprenden conseguir la remisión completa de la enfermedad en el 22 % al 32 % de la población de pacientes humanos.

En algunas modalidades, los métodos comprenden conseguir la remisión completa de la enfermedad en el 27 % de la población de pacientes humanos.

En algunas modalidades, la población de pacientes humanos está siendo sometida a tratamiento para pénfigo vulgar o pénfigo foliáceo.

En algunas modalidades, cada miembro de la población de pacientes humanos está siendo sometido a tratamiento para pénfigo vulgar o pénfigo foliáceo.

En algunas modalidades, cada miembro de la población de pacientes humanos se caracterizó por pénfigo vulgar sin tratar o recidivante o pénfigo foliáceo sin tratar o recidivante antes de la administración de PRN1008.

En algunas modalidades, el primer corticosteroide administrado a un miembro de la población de pacientes humanos y el segundo corticosteroide administrado al miembro de la población de pacientes humanos se eligen independientemente de prednisona, prednisolona, y metilprednisolona. En algunas modalidades, el primer corticosteroide administrado a un miembro de la población de pacientes humanos es el mismo que el segundo corticosteroide administrado al miembro de la población de pacientes humanos. En algunas modalidades, el primer corticosteroide administrado a un miembro de la población de pacientes humanos no es el mismo que el segundo corticosteroide administrado al miembro de la población de pacientes humanos.

También se proporciona un método para conseguir un punto final primario en el 27 % de una población de pacientes humanos que está siendo sometida a tratamiento para pénfigo vulgar (PV) o pénfigo o pénfigo foliáceo (PF) que comprende administrar a la población de pacientes 400 mg de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (PRN1008) dos veces al día (BID) durante 14 días en combinación con un corticosteroide a una dosis de menos de o igual a 0,5 mg/kg/día ($\leq 0,5$ mg/kg/día), en donde antes de la administración de 400 mg BID de PRN1008, la población de pacientes tiene (a) PV sin tratar o recidivante; y (b) una puntuación

cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) de 8-45 puntos, y se mantiene con una terapia de dosis baja de corticosteroide (LDCS) que comprende administrar un corticosteroide a una dosis de $\leq 0,5$ mg/kg/día; en donde el punto final primario comprende el control de la actividad de la enfermedad (CDA) definido como una visita para un chequeo médico en la que cesa la formación de nuevas lesiones de PV o PF y empiezan a curarse las lesiones establecidas de PV y PF.

Algunas modalidades de la presente descripción se refieren a métodos para conseguir un punto final primario en el 44 % al 64 % de una población de pacientes humanos que está siendo sometida a tratamiento para pénfigo que comprenden:

administrar a cada miembro de la población de pacientes humanos una dosis de 400 mg de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (PRN1008) dos veces al día (BID) durante 28 días, opcionalmente en combinación con un primer corticosteroide a una dosis de menos de o igual a 0,5 mg/kg/día ($\leq 0,5$ mg/kg/día), en donde cada miembro de la población de pacientes humanos se caracterizó por:

pénfigo sin tratar o recidivante;

una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) de 8-45 puntos; y

una dosis de mantenimiento de menos de o igual a 0,5 mg/kg/día ($\leq 0,5$ mg/kg/día) de un segundo corticosteroide,

antes de la administración de PRN1008,

en donde el punto final primario comprende el control de la actividad de la enfermedad (CDA) definido como una visita para un chequeo médico en la que cesa

la formación de nuevas lesiones de pénfigo y empiezan a curarse las lesiones establecidas de pénfigo.

En algunas modalidades, los métodos comprenden conseguir la remisión completa de la enfermedad en el 49 % al 59 % de la población de pacientes humanos.

En algunas modalidades, los métodos comprenden conseguir la remisión completa de la enfermedad en el 54 % de la población de pacientes humanos.

En algunas modalidades, la población de pacientes humanos está siendo sometida a tratamiento para pénfigo vulgar o pénfigo foliáceo.

En algunas modalidades, cada miembro de la población de pacientes humanos está siendo sometido a tratamiento para pénfigo vulgar o pénfigo foliáceo.

En algunas modalidades, cada miembro de la población de pacientes humanos se caracterizó por pénfigo vulgar sin tratar o recidivante o pénfigo foliáceo sin tratar o recidivante antes de la administración de PRN1008.

En algunas modalidades, el primer corticosteroide administrado a un miembro de la población de pacientes humanos y el segundo corticosteroide administrado al miembro de la población de pacientes humanos se eligen independientemente de prednisona, prednisolona, y metilprednisolona. En algunas modalidades, el primer corticosteroide administrado a un miembro de la población de pacientes humanos es el mismo que el segundo corticosteroide administrado al miembro de la población de pacientes humanos. En algunas modalidades, el primer corticosteroide administrado a un miembro de la población de pacientes humanos no es el mismo que el segundo corticosteroide administrado al miembro de la población de pacientes humanos.

Algunas modalidades de la presente descripción se refieren a un método para conseguir un punto final primario en el 54 % de una población de pacientes humanos que está siendo sometida a tratamiento para pénfigo vulgar (PV) o pénfigo o pénfigo

foliáceo (PF) comprende administrar a la población de pacientes 400 mg de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (PRN1008) dos veces al día (BID) durante 28 días en combinación con un corticosteroide a una dosis de menos de o igual a 0,5 mg/kg/día ($\leq 0,5$ mg/kg/día), en donde antes de la administración de 400 mg BID de PRN1008, la población de pacientes tiene (a) PV sin tratar o recidivante; y (b) una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) de 8-45 puntos, y se mantiene con una terapia de dosis baja de corticosteroide (LDCS) que comprende administrar un corticosteroide a una dosis de $\leq 0,5$ mg/kg/día; en donde el punto final primario comprende el control de la actividad de la enfermedad (CDA) definido como una visita para un chequeo médico en la que cesa la formación de nuevas lesiones de PV o PF y empiezan a curarse las lesiones establecidas de PV y PF.

Algunas modalidades de la presente descripción se refieren a métodos para conseguir un punto final primario en el 63 % al 83 % de una población de pacientes humanos que está siendo sometida a tratamiento para pénfigo que comprenden:

administrar a cada miembro de la población de pacientes humanos una dosis de 400 mg de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (PRN1008) dos veces al día (BID) durante 84 días, opcionalmente en combinación con un primer corticosteroide a una dosis de menos de o igual a 0,5 mg/kg/día ($\leq 0,5$ mg/kg/día), en donde cada miembro de la población de pacientes humanos se caracterizó por:

pénfigo sin tratar o recidivante;

una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo

(PDAI) de 8-45 puntos; y

una dosis de mantenimiento de menos de o igual a 0,5 mg/kg/día ($\leq$ 0,5 mg/kg/día) de un segundo corticosteroide,

antes de la administración de PRN1008,

en donde el punto final primario comprende el control de la actividad de la enfermedad (CDA) definido como una visita para un chequeo médico en la que cesa la formación de nuevas lesiones de pénfigo y empiezan a curarse las lesiones establecidas de pénfigo.

En algunas modalidades, los métodos comprenden conseguir el punto final primario en el 68 % al 78 % de la población de pacientes humanos.

En algunas modalidades, los métodos comprenden conseguir el punto final primario en el 73 % de la población de pacientes humanos.

En algunas modalidades, la población de pacientes humanos está siendo sometida a tratamiento para pénfigo vulgar o pénfigo foliáceo.

En algunas modalidades, cada miembro de la población de pacientes humanos está siendo sometido a tratamiento para pénfigo vulgar o pénfigo foliáceo.

En algunas modalidades, cada miembro de la población de pacientes humanos se caracterizó por pénfigo vulgar sin tratar o recidivante o pénfigo foliáceo sin tratar o recidivante antes de la administración de PRN1008. En algunas modalidades, cada miembro de la población de pacientes humanos se caracterizó por pénfigo vulgar sin tratar o recidivante.

En algunas modalidades, el primer corticosteroide administrado a un miembro de la población de pacientes humanos y el segundo corticosteroide administrado al miembro de la población de pacientes humanos se eligen independientemente de prednisona, prednisolona, y metilprednisolona. En algunas modalidades, el primer

corticosteroide administrado a un miembro de la población de pacientes humanos es el mismo que el segundo corticosteroide administrado al miembro de la población de pacientes humanos. En algunas modalidades, el primer corticosteroide administrado a un miembro de la población de pacientes humanos no es el mismo que el segundo corticosteroide administrado al miembro de la población de pacientes humanos.

También se proporciona un método para conseguir un punto final primario en el 73 % de una población de pacientes humanos que está siendo sometida a tratamiento para pénfigo vulgar (PV) o pénfigo o pénfigo foliáceo (PF) que comprende administrar a la población de pacientes 400 mg de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (PRN1008) dos veces al día (BID) durante 84 días en combinación con un corticosteroide a una dosis de menos de o igual a 0,5 mg/kg/día ($\leq 0,5$ mg/kg/día), en donde antes de la administración de 400 mg BID de PRN1008, la población de pacientes tiene (a) PV sin tratar o recidivante; y (b) una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) de 8-45 puntos, y se mantiene con una terapia de dosis baja de corticosteroide (LDCS) que comprende administrar un corticosteroide a una dosis de $\leq 0,5$ mg/kg/día; en donde el punto final primario comprende el control de la actividad de la enfermedad (CDA) definido como una visita para un chequeo médico en la que cesa la formación de nuevas lesiones de PV o PF y empiezan a curarse las lesiones establecidas de PV y PF.

Algunas modalidades de la presente descripción se refieren a métodos para conseguir la remisión completa de la enfermedad en el 6 % al 26 % de una población de pacientes humanos que está siendo sometida a tratamiento para pénfigo que comprenden:

administrar a cada miembro de la población de pacientes humanos una dosis de 400 mg de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (PRN1008) dos veces al día (BID) durante 84 días, opcionalmente en combinación con un primer corticosteroide a una dosis de menos de o igual a 0,5 mg/kg/día ($\leq 0,5$ mg/kg/día), en donde cada miembro de la población de pacientes humanos se caracterizó por:

pénfigo sin tratar o recidivante;

una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) de 8-45 puntos; y

una dosis de mantenimiento de menos de o igual a 0,5 mg/kg/día ($\leq 0,5$ mg/kg/día) de un segundo corticosteroide,

antes de la administración de PRN1008,

en donde la remisión completa se define como la ausencia de lesiones nuevas y establecidas de pénfigo.

En algunas modalidades, los métodos comprenden conseguir la remisión completa de la enfermedad en el 11 % al 21 % de la población de pacientes humanos.

En algunas modalidades, los métodos comprenden conseguir la remisión completa de la enfermedad en el 15 % al 17 % de la población de pacientes humanos.

En algunas modalidades, los métodos comprenden conseguir la remisión completa de la enfermedad en el 15 % o 17 % de la población de pacientes humanos.

En algunas modalidades, los métodos comprenden conseguir la remisión completa de la enfermedad en el 15 % de la población de pacientes humanos. En algunas modalidades, los métodos comprenden conseguir la remisión completa de la enfermedad en el 17 % de la población de pacientes humanos.

En algunas modalidades, la población de pacientes humanos está siendo sometida a tratamiento para pénfigo vulgar o pénfigo foliáceo.

En algunas modalidades, cada miembro de la población de pacientes humanos está siendo sometido a tratamiento para pénfigo vulgar o pénfigo foliáceo.

En algunas modalidades, cada miembro de la población de pacientes humanos se caracterizó por pénfigo vulgar sin tratar o recidivante o pénfigo foliáceo sin tratar o recidivante antes de la administración de PRN1008. En algunas modalidades, cada miembro de la población de pacientes humanos se caracterizó por pénfigo vulgar sin tratar o recidivante.

En algunas modalidades, el primer corticosteroide administrado a un miembro de la población de pacientes humanos y el segundo corticosteroide administrado al miembro de la población de pacientes humanos se eligen independientemente de prednisona, prednisolona, y metilprednisolona. En algunas modalidades, el primer corticosteroide administrado a un miembro de la población de pacientes humanos es el mismo que el segundo corticosteroide administrado al miembro de la población de pacientes humanos. En algunas modalidades, el primer corticosteroide administrado a un miembro de la población de pacientes humanos no es el mismo que el segundo corticosteroide administrado al miembro de la población de pacientes humanos.

También se proporciona un método para conseguir la remisión completa de la enfermedad en el 15 % o 17 % de una población de pacientes humanos que está siendo sometida a tratamiento para pénfigo vulgar (PV) o pénfigo o pénfigo foliáceo (PF) que comprende administrar a la población de pacientes 400 mg de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (PRN1008) dos veces al día (BID) durante 84 días, en donde antes de la administración de 400 mg BID de

PRN1008, la población de pacientes tiene (a) PV sin tratar o recidivante; y (b) una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) de 8-45 puntos, y se mantiene con una terapia de dosis baja de corticosteroide (LDSCS) que comprende administrar un corticosteroide a una dosis de $\leq 0,5$ mg/kg/día; en donde la remisión completa significa la ausencia de lesiones nuevas y establecidas de PV o PF.

Algunas modalidades de la presente descripción se refieren a métodos para conseguir la remisión completa de la enfermedad en el 14 % al 34 % de una población de pacientes humanos que está siendo sometida a tratamiento para pénfigo que comprenden:

administrar a cada miembro de la población de pacientes humanos una dosis de 400 mg de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (PRN1008) dos veces al día (BID) durante 84 días, opcionalmente en combinación con un primer corticosteroide a una dosis de menos de o igual a 0,5 mg/kg/día ($\leq 0,5$ mg/kg/día); y

someter a cada miembro de la población de pacientes a un periodo de postratamiento de 84 días después de la administración de PRN1008 durante el cual no se administra PRN1008 ni corticosteroide, en donde cada miembro de la población de pacientes humanos se caracterizó por:

pénfigo sin tratar o recidivante;

una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) de 8-45 puntos; y

una dosis de mantenimiento de menos de o igual a 0,5 mg/kg/día ($\leq 0,5$ mg/kg/día) de un segundo corticosteroide,

antes de la administración de PRN1008,
en donde la remisión completa se define como la ausencia de lesiones nuevas y establecidas de pénfigo.

En algunas modalidades, los métodos comprenden conseguir el punto final primario en el 19 % al 29 % de la población de pacientes humanos.

En algunas modalidades, los métodos comprenden conseguir el punto final primario en el 23 % al 25 % de la población de pacientes humanos.

En algunas modalidades, los métodos comprenden conseguir el punto final primario en el 23 % o 25 % de la población de pacientes humanos. En algunas modalidades, los métodos comprenden conseguir el punto final primario en el 23 % de la población de pacientes humanos. En algunas modalidades, los métodos comprenden conseguir el punto final primario en el 25 % de la población de pacientes humanos.

En algunas modalidades, la población de pacientes humanos está siendo sometida a tratamiento para pénfigo vulgar o pénfigo foliáceo.

En algunas modalidades, cada miembro de la población de pacientes humanos está siendo sometido a tratamiento para pénfigo vulgar o pénfigo foliáceo.

En algunas modalidades, cada miembro de la población de pacientes humanos se caracterizó por pénfigo vulgar sin tratar o recidivante o pénfigo foliáceo sin tratar o recidivante antes de la administración de PRN1008. En algunas modalidades, cada miembro de la población de pacientes humanos se caracterizó por pénfigo vulgar sin tratar o recidivante.

En algunas modalidades, el primer corticosteroide administrado a un miembro de la población de pacientes humanos y el segundo corticosteroide administrado al miembro de la población de pacientes humanos se eligen independientemente de

prednisona, prednisolona, y metilprednisolona. En algunas modalidades, el primer corticosteroide administrado a un miembro de la población de pacientes humanos es el mismo que el segundo corticosteroide administrado al miembro de la población de pacientes humanos. En algunas modalidades, el primer corticosteroide administrado a un miembro de la población de pacientes humanos no es el mismo que el segundo corticosteroide administrado al miembro de la población de pacientes humanos.

También se proporciona un método para conseguir la remisión completa de la enfermedad en el 23 % o 25 % de una población de pacientes humanos que está siendo sometida a tratamiento para pénfigo vulgar (PV) o pénfigo o pénfigo foliáceo (PF) que comprende administrar a la población de pacientes 400 mg de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (PRN1008) dos veces al día (BID) durante 84 días, y posteriormente someter a la población de pacientes a seguimiento postratamiento durante 84 días, durante dicho seguimiento, no se administra a la población de pacientes PRN1008 ni corticosteroide; en donde a lo largo de la administración de PRN1008 a la población de pacientes, también se administra a la población de pacientes un corticosteroide a una dosis de menos de o igual a 0,5 mg/kg/día ($\leq 0,5$ mg/kg/día); en donde antes de la administración de 400 mg QD de PRN1008, la población de pacientes tiene (a) PV sin tratar o recidivante; y (b) una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) de 8-45 puntos, y se mantiene con una terapia de dosis baja de corticosteroide (LDCS) que comprende administrar un corticosteroide a una dosis de $\leq 0,5$ mg/kg/día; en donde la remisión completa significa la ausencia de lesiones nuevas y establecidas de PV o PF.

Un método para tratar pénfigo vulgar (PV) o pénfigo o pénfigo foliáceo (PF) en

una población de pacientes que comprende administrar a la población un régimen de dosificación como sigue:

administrar (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (PRN1008) a una dosis de partida de 400 mg QD (en la semana 1) con aumento escalonado de la dosis permitido en la semana 3 hasta 400 mg BID y en la semana 5 hasta 600 mg BID, en donde el periodo de dosificación termina en la semana 25;

en donde la condición para el aumento escalonado de la dosis es bien (a) el paciente no está consiguiendo el control de la actividad de la enfermedad (CDA) o (b) no está alcanzando el final de la fase de consolidación (ECP);

en donde el control de la actividad de la enfermedad se define como la visita en la que cesa la formación de nuevas lesiones de PV o PF y empiezan a curarse las lesiones establecidas de PV o PF;

en donde el final de la fase de consolidación se define como la visita en la que no se han desarrollado nuevas lesiones de PV o PF durante un mínimo de 2 semanas y se ha curado la mayoría de las lesiones establecidas de PV o PF;

en donde a lo largo de la administración de PRN1008 a la población de pacientes, también se administra a la población de pacientes un corticosteroide a una dosis de menos de o igual a 0,5 mg/kg/día ($\leq 0,5$ mg/kg/día); en donde antes de la administración de 400 mg QD de PRN1008, la población de pacientes tiene (a) PV sin tratar o recidivante; y (b) una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) de 8-60 puntos, y se mantiene con una terapia de dosis baja de corticosteroide (LDCS) que comprende administrar un corticosteroide a una dosis de $\leq 0,5$ mg/kg/día.

También se proporciona un método para tratar a un paciente humano que padece de pénfigo vulgar (PV) o pénfigo foliáceo (PF) que comprende:

administrar al paciente una dosis de 400 mg de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (PRN1008) dos veces al día (BID) durante 168 días, en donde a lo largo de la administración de PRN1008, también se administra al paciente un corticosteroide a una dosis de menos de o igual a 0,5 mg/kg/día ($\leq 0,5$ mg/kg/día); en donde antes de la administración de 400 mg BID de PRN1008, el paciente tiene (a) PV sin tratar o recidivante; y (b) una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) de 8-60 puntos, y se mantiene con una terapia de dosis baja de corticosteroide (LDCS) que comprende administrar un corticosteroide a una dosis de $\leq 0,5$ mg/kg/día.

Algunas modalidades de la presente descripción se refieren a métodos para tratar pénfigo en un paciente humano que comprenden:

administrar al paciente humano una dosis de 400 mg de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (PRN1008) dos veces al día, opcionalmente en combinación con un primer corticosteroide a una dosis de menos de o igual a 0,5 mg/kg/día ($\leq 0,5$ mg/kg/día); y

valorar si el paciente humano está consiguiendo el control de la actividad de la enfermedad y/o está alcanzando el final del periodo de consolidación y aumentar escalonadamente la dosis de PRN1008 hasta 500 mg BID o 600 mg BID si el paciente humano no está consiguiendo el control de la actividad de la enfermedad y/o no está alcanzando el final del periodo de consolidación, en donde:

el control de la actividad de la enfermedad (CDA) se define como una visita

para un chequeo médico en la que cesa la formación de nuevas lesiones de pénfigo y empiezan a curarse las lesiones establecidas de pénfigo;

el final de la fase de consolidación se define como una visita médica en la que no se han desarrollado nuevas lesiones de pénfigo durante un mínimo de 2 semanas y se ha curado la mayoría de las lesiones establecidas de pénfigo.

En algunas modalidades, el paciente humano se caracteriza por:

pénfigo sin tratar o recidivante;

una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) de 8-60 puntos; y

una dosis de mantenimiento de menos de o igual a 0,5 mg/kg/día ($\leq 0,5$ mg/kg/día) de un segundo corticosteroide,

antes de la administración de PRN1008.

En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar PRN1008 durante 13 semanas.

En algunas modalidades, el primer corticosteroide administrado a un miembro de la población de pacientes humanos y el segundo corticosteroide administrado al miembro de la población de pacientes humanos se eligen independientemente de prednisona, prednisolona, y metilprednisolona. En algunas modalidades, el primer corticosteroide administrado a un miembro de la población de pacientes humanos es el mismo que el segundo corticosteroide administrado al miembro de la población de pacientes humanos. En algunas modalidades, el primer corticosteroide administrado a un miembro de la población de pacientes humanos no es el mismo que el segundo corticosteroide administrado al miembro de la población de pacientes humanos.

También se proporciona un método para tratar pénfigo vulgar (PV) o pénfigo o pénfigo foliáceo (PF) en una población de pacientes que comprende administrar a

la población un régimen de dosificación como sigue:

administrar (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (PRN1008) a una dosis de partida de 400 mg BID (en la semana 1) con un ajuste de aumento escalonado de la dosis intrapaciente permitido hasta 500 mg BID o 600 mg BID, en donde el periodo de dosificación termina en la semana 13;

en donde la condición para el aumento escalonado de la dosis es bien (a) el paciente no está consiguiendo el control de la actividad de la enfermedad (CDA) o (b) no está alcanzando el final de la fase de consolidación (ECP);

en donde el control de la actividad de la enfermedad se define como la visita en la que cesa la formación de nuevas lesiones de PV o PF y empiezan a curarse las lesiones establecidas de PV o PF;

en donde el final de la fase de consolidación se define como la visita en la que no se han desarrollado nuevas lesiones de PV o PF durante un mínimo de 2 semanas y se ha curado la mayoría de las lesiones establecidas de PV o PF;

en donde a lo largo de la administración de PRN1008 a la población de pacientes, también se administra a la población de pacientes un corticosteroide a una dosis de menos de o igual a 0,5 mg/kg/día ($\leq 0,5$ mg/kg/día); en donde antes de la administración de 400 mg QD de PRN1008, la población de pacientes tiene (a) PV sin tratar o recidivante; y (b) una puntuación cutánea del índice de actividad de la enfermedad de pénfigo (PDAI) de 8-60 puntos, y se mantiene con una terapia de dosis baja de corticosteroide (LDCS) que comprende administrar un corticosteroide a una dosis de $\leq 0,5$ mg/kg/día.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS:

En algunas modalidades de la presente descripción, se administra

PRN1008 como parte de una composición farmacéutica que comprende: al menos un compuesto elegido de PRN1008 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, la composición farmacéutica está en la forma de al menos un comprimido.

En algunas modalidades de la presente descripción, se administra PRN1008 oralmente como parte de una composición farmacéutica que comprende: al menos un compuesto elegido de PRN1008 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, la composición farmacéutica está en la forma de al menos un comprimido.

En algunas modalidades de la presente descripción, se administra PRN1008 en la forma de al menos un comprimido que comprende: al menos un compuesto elegido de PRN1008 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En algunas modalidades, se administra PRN1008 con un vaso de agua.

En algunas modalidades, se administra PRN1008 con comida.

En algunas modalidades, se administra PRN1008 sin comida.

La proporción y naturaleza de cualquier excipiente farmacéuticamente aceptable puede determinarse por la ruta de administración elegida y la práctica farmacéutica estándar. Excepto en el caso de que cualquier excipiente farmacéuticamente aceptable convencional sea incompatible con PRN1008, tal como que produce cualquier efecto biológico indeseable o que interacciona de otra manera de una forma perjudicial con cualquier otro u otros componentes de la composición farmacéutica, se contempla que su uso está en el alcance de esta descripción.

Algunos ejemplos no limitativos de materiales que pueden servir como excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) azúcares, tales como, p. ej., lactosa, glucosa, y sacarosa; (2) almidones, tales como, p. ej., almidón de maíz y almidón de patata; (3) celulosa y sus derivados, tales como, p. ej., carboximetil celulosa de sodio, etil celulosa, y acetato de celulosa; (4) tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tales como, p. ej., manteca de cacao y ceras de supositorio; (9) aceites, tales como, p. ej., aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de alazor, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz, y aceite de soja; (10) glicoles, tales como, p. ej., propilen glicol; (11) polioles, tales como, p. ej., glicerina, sorbitol, manitol, y polietilen glicol; (12) ésteres, tales como, p. ej., oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes tamponadores, tales como, p. ej., hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido algínico; (16) agua sin pirógenos; (17) disolución salina isotónica; (18) disolución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) disoluciones tamponadas con fosfato; y (21) otras sustancias no tóxicas compatibles empleadas en las formulaciones farmacéuticas.

Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21^a edición, 2005, ed. D.B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia, y Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick y J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, Nueva York también describe ejemplos adicionales no limitativos de excipientes farmacéuticamente aceptables, así como técnicas conocidas para preparar y usar los mismos.

Un experto en la técnica puede seleccionar fácilmente la forma y ruta de administración apropiadas dependiendo del trastorno o afección que se va a tratar, el estadio del trastorno o afección, y otras circunstancias relevantes.

EJEMPLOS

Se pretende que los siguientes ejemplos sean ilustrativos y no se pretende de ninguna manera que limiten el alcance de la descripción.

ABREVIATURAS

ABSIS	Puntuación de la Intensidad del Trastorno Cutáneo Ampollosos Autoinmune
ABQOL	Calidad de Vida de las Enfermedades Ampollosas Autoinmunes (valoración)
AE	Evento adverso
Ae	Cantidad excretada inalterada en la orina
ALP	Fosfatasa alcalina
ALT	Alanina aminotransferasa
ANOVA	Análisis de varianza
AST	Aspartato aminotransferasa
AUC	Área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo
BCR	Receptor de células B
BID	Dos veces al día (mañana y tarde)
IMC	Índice de masa corporal
BP	Presión sanguínea
BPM	Latidos por minuto
BTK	Tirosina Quinasa de Bruton
CA	Autoridad Competente
IC	Intervalo de Confianza
CLr	Aclaramiento renal
C _{máx}	Concentración plasmática máxima observada

CNS	Servicios de Redes de Atención Clínica
CPK	Creatina fosfoquinasa
CR	Respuesta Clínica
CRF	Formulario de reporte de casos
CRO	Organización de investigación por contrato
CTCAE	Criterios de Terminología Comunes para AE
CV	Coeficiente de Variación
CYP	Citocromo P450
DBP	Presión sanguínea diastólica
DSG	Desmogleína
EC	Comité de Ética (véase también HREC)
ECG	Electrocardiograma
EDC	Captura de Datos Electrónicos
ELISA	Ensayo Inmunoabsorbente Ligado a Enzima
FSH	Hormona Estimulante de Folículos
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos
GLP	Buenas Prácticas de Laboratorio
H2	Histamina dos (receptor)
HBsAg	Antígeno de superficie de la hepatitis B
HPMC	Hipromelosa
HCV	Virus de la Hepatitis C
HDL	Lipoproteína de alta densidad
HDPE	Polietileno de alta densidad
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
HR	Frecuencia cardiaca

HREC	Comité de Ética de Investigación Humana
IB	Manual del Investigador
ICF	Formulario de Consentimiento Informado
ICH	Conferencia Internacional sobre Harmonización
IMP	Producto medicinal en investigación
IR	Liberación Inmediata (formulación de comprimidos)
IRB	Panel de Revisión Institucional (Comité de Ética de Investigación Humana)
IVIG	Inmunoglobulina intravenosa
LDL	Lipoproteína de baja densidad
LPLV	Última visita del último participante
LTFU	Seguimiento a Largo plazo
MAD	Dosis ascendentes múltiples (ensayo)
MedDRA	Diccionario Médico para Actividades Regulatoras
N	Tamaño de la Muestra
NOEL	Nivel de efecto no observado
NOAEL	Nivel de efecto adverso no observado
OTC	Venta libre
PBMC	Célula Mononuclear de Sangre Periférica
PD	Farmacodinámica
PDAI	Índice de Área de Enfermedad de Pénfigo
PF	Pénfigo foliáceo
PK	Farmacocinética
PO	Por Boca
PV	Pénfigo vulgar

Q12H	Cada 12 horas
QD	Una vez al día
QTc	Intervalo QT corregido por frecuencia cardiaca
RA	Artritis reumatoide
RBC	Célula sanguínea roja
RR	Frecuencia en Reposo
SAD	Dosis ascendente única
SAE	Evento adverso grave
SBP	Presión sanguínea sistólica
SD	Desviación Estándar
SI	Sistema internacional de unidades (International system of units)
SMC	Comité de Monitorización de Seguridad
SoAT	Tabla del Esquema de Valoración
SLE	Lupus Eritematoso Sistémico
SNAQ	Cuestionario de Apetito Nutricional Simplificado
SSR	Informe SUSAR de Seis Meses
SUSAR	Reacción Adversa Grave Inesperada Sospechada
TABQOL	Calidad de Vida en el Tratamiento de Enfermedades Ampollosas Autoinmunes (valoración)
TB	Tuberculosis
TEAE	Evento Adverso Emergente del Tratamiento
TGA	Administración de Productos Terapéuticos
T _{máx}	Tiempo de concentración plasmática máxima observada
TSH	Hormona estimulante del tiroides

$t_{1/2}$	Semivida de eliminación
WBC	Célula sanguínea blanca
WHODD	Diccionario de Fármacos de la Organización Mundial de la Salud
XLA	Agammaglobulinemia ligada a X

**EJEMPLO 1: ESTUDIO PILOTO ABIERTO, DE FASE 2, QUE INVESTIGA LA
SEGURIDAD, ACTIVIDAD CLÍNICA, FARMACOCINÉTICA, Y
FARMACODINÁMICA DEL TRATAMIENTO ORAL CON EL INHIBIDOR DE BTK
PRN1008 EN PACIENTES CON PÉNFIGO VULGAR RECIÉN DIAGNOSTICADO
O RECIDIVANTE**

El estudio clínico fue un estudio de cohortes piloto abierto, de fase 2 que investigó la seguridad, actividad clínica, farmacocinética, y farmacodinámica del tratamiento oral con el inhibidor de BTK PRN1008 en pacientes con pénfigo recién diagnosticado o recidivante, tal como, p. ej., pénfigo vulgar recién diagnosticado o recidivante. El estudio se llevó a cabo de acuerdo con las directrices éticas.

Un objetivo clave del desarrollo de fármacos es mejorar la relación riesgo-beneficio del tratamiento. El estándar de cuidado actual para el pénfigo y otras enfermedades mediadas por inmunidad es una alta dosis de CS solo o en combinación con otros fármacos inmunosupresores, que tienen un alto riesgo de AE, inicio de acción retrasado, depleción de células B a largo plazo, y baja idoneidad para la administración crónica. Los CS tienen una utilidad limitada a largo plazo porque las altas dosificaciones requeridas para obtener eficacia están asociadas con eventos adversos graves.

Los objetivos primarios del estudio fueron: (1) evaluar la seguridad clínica de

PRN1008 en pacientes con pénfigo, tal como, p. ej., pénfigo vulgar (PV), durante un periodo de tratamiento de 12 semanas (Parte A) o 24 semanas (Parte B); y (2) evaluar la actividad clínica de PRN1008 en pacientes con pénfigo, tal como, p. ej., PV, según los criterios de la Directriz S2 de Pénfigo de 2014 de la Academia Europea de Dermatología y Venereología (EADV) (Hertl et al., 2015), en donde la definición de remisión completa se modificó para excluir la parte de durabilidad de 2 meses de la definición. Un objetivo secundario del estudio fue evaluar la farmacocinética (PK) y la farmacodinámica (PD) de PRN1008 en pacientes con pénfigo, tal como, p. ej., PV. Un punto final exploratorio del estudio fue evaluar la relación de PK y PD entre sí y con la eficacia y seguridad en esta población de pacientes.

TABLA 1 DIRECTRICES GENERALES DE AJUSTE DE DOSIS PARA LA SELECCIÓN DE LA DOSIS EN LAS PRIMERAS 4 SEMANAS EN LA PARTE A

Respuesta Clínica	Ocupación Valle de BTK	Tolerabilidad	Acción
Respondedor 400 mg <i>bid</i>	≥ 50 %	Bien Tolerado	Mantener 400 mg <i>bid</i> Disminuir gradualmente los corticosteroides si se usan en combinación
		Mal Tolerado	Reducir a 300 mg <i>bid</i> Disminuir gradualmente los corticosteroides si se usan en combinación
	< 50 %	Bien Tolerado	Mantener 400 mg <i>bid</i> Disminuir gradualmente

			los corticosteroides si se usan en combinación
		Mal Tolerado	Reducir a 300 mg <i>bid</i> Disminuir gradualmente los corticosteroides si se usan en combinación
Respuesta Subóptima 400 mg <i>bid</i>	≥ 50 %	Bien Tolerado	<i>Seguir los criterios de rescate si se desencadenan, si no, mantener la dosis a 400 mg bid</i>
		Mal Tolerado	<i>Seguir los criterios de rescate si se desencadenan, si no, mantener la dosis a 400 mg bid si es factible</i>
	< 50 %	Bien Tolerado	<i>Seguir los criterios de rescate si se desencadenan, si no, incrementar la dosis hasta 600 mg bid</i>
		Mal Tolerado	<i>Seguir los criterios de rescate si se desencadenan, si no, incrementar la dosis hasta 600 mg bid si lo permite la tolerabilidad.</i>

En la Parte A (periodo de tratamiento de estudio de 12 semanas), la

dosificación inicial de PRN1008 fue 400 mg BID, con un ajuste de la dosis intrapaciente hasta 600 mg BID que se puede permitir sobre la base de la ocupación de BTK y la respuesta clínica, y tratamiento de rescate con corticosteroides, si se indica (Tabla 1). En la Tabla 1, “bien tolerado” se define como la ausencia de AE gastrointestinales de Grado 3 o mayor, o AE no gastrointestinales de Grado 2, incluyendo cambios en la función hepática, relacionados con la terapia de PRN1008. Podría administrarse una dosis baja de corticosteroide ($\leq 0,5$ mg/kg/día de corticosteroide, en donde el corticosteroide fue prednisona o un equivalente) en combinación con PRN1008.

La dosis máxima de PRN1008 que se puede permitir en la Parte A, después del ajuste de la dosis, fue 600 mg BID. Los pacientes se trataron bajo un protocolo de disminución gradual de corticosteroides que comprende bien: (1) mantener una dosis de corticosteroide durante 2 semanas después de que se consiguiera el control de la enfermedad y posteriormente reducir la dosis de corticosteroide un 15 % cada tres semanas; o (2) seguir el esquema de disminución gradual de glucocorticoides descrito en la Tabla 1 de Werth VP, et al., Arch Dermatol. 2008 ene;144(1):25-32 (posteriormente en la presente memoria la disminución gradual de Werth). Típicamente, los sujetos en la Parte A recibieron un tratamiento con PRN1008 dos veces al día durante 12 semanas, empezando en el Día 1 y finalizando en el Día 85 del estudio, con 12 semanas adicionales de seguimiento (la duración total de la participación del sujeto individual es aproximadamente 28 semanas). Típicamente, en cada visita se valoraron la respuesta clínica y la tolerabilidad.

**TABLA 2 DIRECTRICES GENERALES PARA EL AUMENTO ESCALONADO
DE LA DOSIS EN LA PARTE B**

Dosis Actual	Reglas para el Aumento Escalonado de la Dosis con Respuesta Clínica Inadecuada
400 mg qd	Incrementar hasta 400 mg bid (permitido en la visita de la Semana 3 o posteriormente)**
400 mg bid	Incrementar hasta 600 mg bid (permitido en la visita de la Semana 5 o posteriormente)**
600 mg bid	No es posible el incremento de la dosis. Puede iniciarse un protocolo de rescate con corticosteroides.

** A no ser que los problemas de tolerabilidad desaconsejen el aumento escalonado de la dosis

En la Parte B (periodo de tratamiento de 24 semanas), la dosificación inicial de PRN1008 fue 400 mg QD, a no ser que los pacientes fueran elegibles para pasar de la Parte A a la Parte B, con un aumento escalonado de la dosis intrapaciente hasta 400 mg BID permitido en o después de la visita de la Semana 3 debido a respuesta clínica insuficiente (y, entonces, de nuevo, hasta 600 mg BID si es necesario en o después de la visita de la Semana 5) (Tabla 2). La respuesta clínica inadecuada en la Tabla 2 se determinó a discreción del investigador. Generalmente, la respuesta clínica se muestra por alguna mejoría observada en las primeras 2 semanas consiguiendo CDA sobre la visita de la Semana 5. Típicamente, los sujetos en la Parte B recibieron PRN1008 una o dos veces al día durante 24 semanas, empezando en el Día 1 y finalizando en el Día de estudio 169, con una visita de seguimiento 4 semanas después (la duración total de la participación del sujeto individual es

aproximadamente 32 semanas). Podría administrarse una dosis baja de corticosteroide ($\leq 0,5$ mg/kg/día de corticosteroide, en donde el corticosteroide fue prednisona o un equivalente) en combinación con PRN1008. Típicamente, en cada visita se valoraron la respuesta clínica y la tolerabilidad.

SELECCIÓN DE LA DOSIFICACIÓN INICIAL DE PRN1008:

400 mg BID (Parte A):

La dosis de partida de 400 mg BID se basó en la dosis que se sabe que produce ~70 % de ocupación de BTK en el valle (ocupación promedio ~85 % durante el día), según se ajusta por los resultados del estudio de biodisponibilidad relativa, donde el comprimido presentaba ~70 % de la exposición de la misma dosis de la formulación líquida. Las ocupaciones adecuadas de BTK con una dosificación de 400 mg BID del comprimido IR se han confirmado en muchos pacientes con pénfigo estudiados hasta la fecha. Para confirmar el logro de la diana, las mediciones de la ocupación de BTK después de la primera dosis se procesaron rápidamente y se proporcionaron al médico responsable a tiempo para una visita de seguimiento en el Día 15 (solo Parte A). Este nivel de dosis demostró factores de seguridad adecuados a exposiciones en estudios de toxicología crónicos.

400 mg qd (Parte B):

En algunos, pero no en todos, los estudios con animales, se ha observado una relación de la respuesta a la dosis entre la ocupación de BTK predosis y la eficacia clínica. Como se desconoce si la dosis de PRN1008 de una vez al día proporcionará un efecto farmacodinámico adecuado, se ensayó una dosis de 400 mg QD en la Parte B, con la opción de aumentar escalonadamente la dosis rápidamente a dosis mayores en o después de la visita de la Semana 3. Este nivel de dosis demostró factores de seguridad adecuados a exposiciones en estudios de toxicología crónicos.

Dosis máxima de 600 mg bid:

Se eligió arbitrariamente un nivel de dosis un 50 % mayor que el nivel de dosis superior diana de 400 mg bid sobre la base de datos previos de seguridad clínica en voluntarios sanos a mayores exposiciones y factores de seguridad adecuados a exposición en estudios de toxicología en animales.

POBLACIÓN DEL ESTUDIO:

La población del estudio estaba comprendida por pacientes masculinos o femeninos con PV recién diagnosticado (es decir, no expuestos previamente a un régimen tratamiento de inducción efectivo) o recidivante, demostrado por biopsia, de leve a grave (PDAI 8-60), para los que se juzga clínicamente aceptable un periodo inicial de monoterapia de PRN1008. Como se permitieron en el estudio los pacientes sin implicación mucosal, pero con un historial médico que sugería PV, pueden haberse incluido algunos pacientes con características clínicas que sugerían la variante pénfigo foliáceo (PF) de la enfermedad.

Se consideró que los pacientes habían abandonado el estudio temprano si abandonaron el estudio antes de tomar una o más dosis del fármaco del estudio.

Para la Parte A, se valoraron 52 pacientes para elegibilidad con hasta 28 días de cribado. Se excluyeron 25 pacientes, con 6 incapaces de proporcionar el consentimiento escrito y estar de acuerdo con el esquema de valoración, 6 positivos en el cribado viral (Hepatitis B y C o VIH), 5 positivos en el cribado de TB, 4 no estaban en el rango de edad o no tenían PV leve-moderado demostrado por biopsia, y 4 se excluyeron por otras razones. Se incluyeron 27 pacientes y recibieron PRN1008 (400 mg BID – 600 mg BID), empezando todos con 400 mg BID y tres pacientes experimentando incrementos de la dosis (un paciente hasta 500 mg BID y dos pacientes hasta 600 mg BID). 1 paciente discontinuó temprano debido a un AE no

relacionado (fallo respiratorio agudo) antes de la valoración del punto final primario CDA. 2 pacientes discontinuaron temprano después de la valoración del punto final primario CDA, con 2 AE no relacionados (pseudoquiste pancreático; dolor torácico) reportados entre la valoración del punto final primario CDA y la compleción del tratamiento. 24 pacientes incluidos se sometieron a una valoración postratamiento de 12 semanas.

Para la Parte B, se valoraron 18 pacientes para elegibilidad con hasta 28 días de cribado. Se incluyeron 15 pacientes y recibieron 400 mg QD permitiéndose el ajuste de aumento escalonado de la dosis intrapaciente (400 mg BID, 600 mg BID). 1 paciente discontinuó en la semana 9 debido a un empeoramiento del pénfigo que empezó durante el cribado después de parar el MMF, que continuó, dando lugar a la hospitalización en la semana 9.

Las características demográficas en la línea base para los pacientes incluidos en las Partes A y B se resumen en la Tabla 3. En la Tabla 3, moderado-grave incluyó a pacientes con enfermedad grave, recidivante, según los cuartiles de gravedad de PDAI para enfermedad recidivante frente a leve-moderado en enfermedad recién diagnosticada.

TABLA 3 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

Características		Parte A (N = 27)	Parte B (N = 27)
Edad media, año (SD, rango)		52 (9, 37-72)	46 (9,5, 30-64)
Sexo, n (%)	Masculino	12 (44)	8 (53)
	Femenino	15 (56)	7 (47)
Tipo de pénfigo, n (%)	Pénfigo vulgar	23 (85)	13 (88)
	Pénfigo foliáceo	3 (11)	1 (7)

Características		Parte A (N = 27)	Parte B (N = 27)
	Ninguno	1 (4)	1 (7)
Tiempo medio desde el diagnóstico de pénfigo, años (media, rango)		6 (7, 0-25)	1,14 (1,35, 0-5,3)
Puntuación media de PDAI, puntos (SD, rango)		19 (11, 8-43)	15,5 (7,5, 8-36)
Gravedad de la enfermedad, n (%)	PDAI < 15 (leve-moderado)	11 (41)	8 (53)
	PDAI ≥ 15 (moderado-grave)	16 (59)	7 (47)
Dosis media de CS en la entrada, mg/día (SD, rango)		14 (11, 0-30)	21 (14, 0-50)

CRITERIOS DE INCLUSIÓN (PARTE A Y PARTE B A NO SER QUE SE INDIQUE

A CONTINUACIÓN):

Se usaron los siguientes criterios de inclusión para informar sobre la inclusión de los pacientes en este estudio.

1. Pacientes masculinos o femeninos, con edades de 18 a 80 años de edad, con PV leve-moderado demostrado por biopsia (inmunofluorescencia directa positiva y aparición en microscopía H y E), en la **Parte A** (PDAI 8 a 45) y PV leve-grave en la **Parte B** (PDAI 8 a 60)

2. Pacientes recién diagnosticados o recidivantes para los que se juzga clínicamente aceptable un periodo inicial de monoterapia de PRN1008 o terapia de combinación con una dosis baja de corticosteroides ($\leq 0,5$ mg/kg de prednis[ol]ona o equivalente), siempre que se anticipe una disminución gradual del régimen de

tratamiento con corticosteroide con una buena respuesta clínica a PRN1008

3. IMC > 17,5 y < 40 kg/m² (**Parte A solo**)
4. Función hematológica, hepática, y renal adecuada (recuento de neutrófilos absoluto $\geq 1,5 \times 10^9/L$, Hgb > 9 g/dL, recuento de plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$, AST/ALT $\leq 1,5 \times \text{ULN}$, albúmina $\geq 3 \text{ g/dL}$, creatinina $\leq \text{ULN}$ (**Parte A**) y creatinina $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ (**Parte B**))
5. Los pacientes femeninos que tienen potencial reproductor deben estar de acuerdo, durante la duración del tratamiento activo en el estudio, en usar un medio efectivo de contracepción (métodos de contracepción hormonal que inhiben la ovulación, dispositivo intrauterino, sistema de liberación hormonal intrauterino, ligación tubárica bilateral, compañero sometido a vasectomía, condones o abstinencia sexual). A no ser que sean quirúrgicamente estériles, las mujeres posmenopáusicas deben tener la menopausia confirmada por ensayo de FSH.
6. Capaces de proporcionar un consentimiento informado escrito y estar de acuerdo con el esquema de valoraciones.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Se usaron los siguientes criterios de exclusión para informar sobre la inclusión de los pacientes en este estudio.

1. Uso previo de un inhibidor de BTK

*Los pacientes incluidos en una versión previa del protocolo que todavía estaban con su periodo de tratamiento activo de 12 semanas con PRN1008 eran elegibles para continuar el tratamiento, inicialmente con su nivel de dosis actual, bajo el protocolo modificado durante 12 semanas adicionales, es decir, 24 semanas en total, después de la revisión y firma del consentimiento del paciente aprobado por el EC. Los pacientes que completaron la **Parte A** y no discontinuaron el estudio debido*

a una afección médica que pudiera comprometer las valoraciones de seguridad o por un evento adverso relacionado con PRN1008 pueden cribarse para su entrada bajo la **Parte B**.

2. Mujeres embarazadas o lactantes
3. Los descubrimientos de ECG de QTc > 450 msec (hombres) o > 470 msec (mujeres), fibrilación auricular mal controlada (es decir, pacientes sintomáticos o una tasa ventricular superior a 100 latidos/min en ECG), u otras anomalías clínicamente significativas
4. Un historial de malignidad de cualquier tipo, distinta de cánceres de piel distintos de melanoma extirpados quirúrgicamente o cáncer de cuello uterino in situ en los 5 años anteriores al día de la dosificación
5. Uso de modificadores de la respuesta inmunológica con los siguientes periodos antes del Día 1: como terapia concomitante, otros modificadores de la respuesta inmunológica no detallados en esta exclusión aparte de corticosteroides; 1 semana: ciclofosfamida; 4 semanas: IVIG, Kinaret (anakinra) y Enbrel (etanercept); 12 semanas: Remicade (infliximab), Humira (adalimumab), Simponi (golimumab), Orencia (abatacept), Actemra (tocilizumab), Cimzia (certolizumab), Cosentyx (secukinumab), plasmaféresis; 6 meses: Rituxan/MabThera (rituximab), ofatumumab, cualquier otro anticuerpo anti-CD20, otros productos biológicos de acción duradera
6. Más de 0,5 mg/kg de prednis(ol)ona por día (“dosis baja de corticosteroides”) en las dos semanas anteriores al Día 1
7. Uso de fármacos inhibidores de la bomba de protones tales como omeprazol y esomeprazol (es aceptable cambiar al paciente a fármacos bloqueantes del receptor de H2 antes de la primera dosis de PRN1008)
8. Uso concomitante de inductores o inhibidores conocidos de fuertes a

moderados de CYP3A (Apéndice 2) en los 3 días o 5 semividas (lo que sea más largo) de la dosificación del fármaco del estudio

9. Uso de fármacos que son sustratos sensibles a CYP3A (Apéndice 3) con un índice terapéutico estrecho en los 3 días o 5 semividas (lo que sea más largo) de la dosificación del fármaco del estudio incluyendo, pero no limitado a, alfentanilo, astemizol, cisaprida, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, fentanilo, pimozida, quinidina, sirolimus, tacrolimus, o terfenadina

10. Ha recibido cualquier fármaco en investigación (o está usando actualmente un dispositivo en investigación) en los 30 días anteriores a recibir la primera dosis de la medicación del estudio, o al menos 5 veces el tiempo de semivida de eliminación respectivo (lo que sea más largo)

11. Historial de abuso de drogas en los 12 meses previos

12. Alcoholismo o uso excesivo del alcohol, definido como el consumo regular de más de aproximadamente 3 bebidas estándar por día

13. Náusea y vómitos refractarios, mala absorción, derivación biliar externa, o resección intestinal significativa que evitaría la absorción adecuada del fármaco del estudio

14. Historial de anorexia nervosa o periodos de tres meses o más de bajo peso corporal ($IMC < 17,5$) en los últimos 5 años

15. Donación de una unidad o más de sangre o productos sanguíneos en las 4 semanas anteriores al Día 1

16. Historial de trasplante de órgano sólido

17. Historial de epilepsia u otras formas de convulsión en los últimos 5 años

18. Positivo en el cribado para VIH, hepatitis B (anticuerpos de superficie

y centrales no relacionados con vacunación), o hepatitis C (anticuerpo anti-HCV confirmado con ARN de Hep C)

19. Positivo en ensayo de liberación de interferón-gamma (IGRA) (p. ej., Ensayo T-spot TB, QuantiFERON®-TB Gold, o QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFT Plus) en el Cribado. A no ser que el paciente tenga TB latente y las 3 condiciones siguientes sean todas ciertas:

a. Los rayos X de tórax no muestran evidencia que sugiera enfermedad de tuberculosis (TB) activa

b. No hay signos y síntomas clínicos de enfermedad TB pulmonar y/o extra-pulmonar

c. Recepción documentada de uno de los siguientes regímenes de tratamiento profilácticos:

i. Isoniazid oral diario durante 6 meses

o

ii. Rifampina (RIF) oral diario durante 4 meses

o

iii. Isoniazid y Rifapentina semanalmente durante 3 meses (3HP)

En una base de caso por caso, después de la discusión y aprobación por el Patrocinador, puede usarse para elegibilidad un ensayo local de TB que sea negativo y se considere equivalente a 1 de los ensayos anteriores. Por ejemplo, si un QuantiFERON®-TB Gold, o QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT Plus) es positivo y un ensayo de sangre local o ensayo T-Spot TB es negativo, el paciente puede incluirse usando el resultado local después de la aprobación del Patrocinador.

20. Historial de infecciones graves que requieran terapia intravenosa con el potencial de recurrencia

21. Vacuna viva en los 28 días anteriores a la línea base o plan de recibir una durante el estudio

22. Cualquier otra enfermedad, afección, o historial médico clínicamente significativo que, en la opinión del Investigador, interferiría con la seguridad del sujeto, evaluaciones del estudio, y/o procedimientos del estudio

TERAPIA ANTERIOR:

No se permitió el uso de modificadores de la respuesta inmunológica en los siguientes periodos antes del Día 1: (1) una semana para ciclofosfamida; (2) cuatro semanas para Kinaret® (anakinra), gamma globulina intravenosa (IVIG), y Enbrel® (etanercept); (3) 12 semanas para Remicade® (infliximab), Humira® (adalimumab), Simponi® (golimumab), Orencia® (abatercept), Actemra® (tocilizumab), Cimzia® (certolizumab), Cosentyx™ (secukinumab), plasmaféresis; y (4) 6 meses para Rituxan®/MabThera® (rituximab), ofatumumab, cualquier otro anticuerpo anti-CD20, o cualquier producto biológico de acción duradera.

TERAPIA CONCOMITANTE:

El uso concomitante de medicación inmunosupresora, distinta de dosis baja de corticosteroides, se evitó, a no ser que se desencadenaran criterios de rescate. Se evitó el uso concomitante de inductores o inhibidores conocidos de fuertes a moderados de CYP3A en los 14 días o 5 semividas (lo que sea más largo) de dosificación con PRN1008. Se evitó el uso de fármacos sustrato sensibles a CYP3A con un índice terapéutico estrecho en los 14 días o 5 semividas (lo que sea más largo) de dosificación con PRN1008 incluyendo, pero no limitado a, alfentanilo, astemizol, cisaprida, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, fentanilo, pimozida, quinidina, sirolimus, tacrolimus, o terfenadina. No se permitieron los inhibidores de la bomba de protones.

El uso de prednis(ol)ona oral se consideró permisible en algunas circunstancias. Para la admisión en el estudio, las dosis de prednis(ol)ona oral en las 2 semanas anteriores al Día 1 podrían ser no mayores de 0,5 mg/kg por día (se permiten corticosteroides inhalados y mucosales [para el tratamiento sintomático de lesiones orales]). Cuando los pacientes entraron en el estudio con dosis baja de corticosteroides, el régimen podría mantenerse durante las 2 semanas iniciales de terapia con PRN1008. En la revisión del Día 15, una buena respuesta clínica a PRN1008 podría permitir la disminución gradual del corticosteroide para comenzar a usar la disminución gradual de Werth. En algunas circunstancias, los corticosteroides podrían añadirse o la dosis incrementarse, con o sin el cese de PRN1008, según sea clínicamente apropiado.

VALORACIONES:

Después de proporcionar el consentimiento informado escrito, los sujetos completaron típicamente las Valoraciones de Cribado en los 28 días anteriores a la primera dosis de PRN1008: (1) revisión del historial médico y de la medicación concomitante; (2) valoraciones de PDAI, ABSIS; (3) revisión de los criterios de inclusión y exclusión; (4) medición de la altura y el peso; (5) examen físico; (6) ECG de 12 derivaciones; (7) signos vitales (presión sanguínea, frecuencia cardíaca, tasa de respiración, y temperatura); (8) ensayo de laboratorio clínico (hematología, coagulación, química sérica, y análisis de orina), VIH, hepatitis B (antígeno de superficie y antígeno central y anticuerpos), hepatitis C (anticuerpo anti-HCV confirmado con ARN de Hep C); (9) cribado de TB con el Ensayo T-spot TB, QuantiFERON®-TB Gold, o QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFT Plus); (10) ensayo sérico de embarazo para mujeres con potencial de tener niños; (11) FSH (en mujeres posmenopáusicas que no son estériles quirúrgicamente solo); (12) biopsia de la piel

si no se ha realizado ya: lesional para tinción con H y E, perilesional para inmunofluorescencia directa.

Las valoraciones de PDAI y ABSIS se emplearon para monitorizar la actividad de la enfermedad de pénfigo. Para la mayor parte de los sujetos en las Partes A y B, se realizaron exámenes físicos abreviados, PDAI, y valoraciones de ABSIS en las siguientes valoraciones: (1) día 1, semana 1 (predosis); (2) día 15, semana 3 (± 3 días); (3) día 29, semana 5 (± 3 días); (4) día 57, semana 9 (± 7 días); (5) día 85, semana 13 (± 7 días); (6) día 113, semana 17 (± 7 días); (7) día 141, semana 21 (± 7 días); (8) día 169, semana 25 (± 7 días); (9) día 197, semana 29 (± 7 días); y (10) cualquier visita no programada. Se usó la fotografía para documentar cambios en la enfermedad cutánea, cuando sea apropiado.

Las valoraciones de ABQOL y TABQOL se emplearon para monitorizar la calidad de vida de los sujetos. Para la mayor parte de los sujetos en las Partes A y B, se realizaron las valoraciones de ABQOL y TABQOL en las siguientes valoraciones: (1) día 1, semana 1 (predosis); (2) día 15, semana 3 (± 3 días); (3) día 29, semana 5 (± 3 días); (4) día 57, semana 9 (± 7 días); (5) día 85, semana 13 (± 7 días); (6) día 113, semana 17 (± 7 días); (7) día 141, semana 21 (± 7 días); (8) día 169, semana 25 (± 7 días); (9) día 197, semana 29 (± 7 días); y (10) cualquier visita no programada.

Las valoraciones específicas para evaluar la seguridad del tratamiento incluyeron las siguientes: 1) la frecuencia y tipo de los AE; (2) ensayo de laboratorio clínico; (3) cuestionario del apetito SNAQ; y (4) signos vitales. Típicamente, los pacientes permanecieron bajo observación en la clínica durante 2 horas después de la administración de la primera dosis de PRN1008 y hasta que se tomó la muestra de PK.

MEDIDAS DE RESULTADOS PRIMARIOS:

Las medidas de resultados de seguridad primarios fueron incidencia de AE emergentes del tratamiento (TEAE), incluyendo cambios clínicamente significativos en el examen físico, ensayos de laboratorio, y signos vitales.

Las medidas de resultados de eficacia primarios fueron la proporción de sujetos que eran capaces de conseguir el control de la actividad de la enfermedad (CDA) en las 4 semanas desde el inicio del tratamiento con PRN1008 sin la necesidad de dosis de prednis(ol)ona > 0,5 mg/kg.

MEDIDAS DE RESULTADOS SECUNDARIOS:

También se valoraron los siguientes puntos finales de la actividad clínica: (1) proporción de sujetos capaces de conseguir CDA sin corticosteroides en 4 semanas; (2) proporción de sujetos capaces de conseguir una respuesta completa (CR) sin corticosteroides en 12 semanas (y 24 semanas en la **Parte B**); (3) proporción de sujetos capaces de conseguir CR sin la necesidad de dosis de prednis(ol)ona mayores de 0,5mg/kg en 12 semanas (y 24 semanas en la **Parte B**); (4) tiempo hasta CDA; (5) tiempo hasta CR; (6) tiempo hasta el final de la fase de consolidación; (7) tiempo hasta la recidiva después de la discontinuación del tratamiento con PRN1008; (8) uso acumulativo de corticosteroide durante las primeras 12 semanas (y 24 semanas en la **Parte B**); (9) cambio desde la línea base en las puntuaciones del Índice del Área de Enfermedad de Pénfigo (PDAI) y Puntuación de la Intensidad de Trastorno Cutáneo Ampollosos Autoinmune (ABSIS) en cada visita de seguimiento; (10) cambio desde la línea base en las puntuaciones de la Calidad de Vida de Enfermedades Ampollosas Autoinmunes (ABQOL) y Calidad de Vida con Tratamiento de Enfermedades Ampollosas Autoinmunes (TABQOL) en cada visita de seguimiento; y (11) cambio desde la línea base en apetito (puntuación SNAQ) en cada visita de

seguimiento.

Los puntos finales de la actividad clínica fueron como se define por la directriz S2 de pénfigo de 2014 de EADV (Hertl et al. 2015) con la excepción de que CR se definió como CR en un único punto de tiempo en lugar de estar presente durante ≥ 2 meses.

MEDIDAS DE PK/PD:

Las medidas de los resultados de PK investigadas incluyeron concentraciones plasmáticas de PRN1008 aproximadamente en el tiempo de máxima concentración en el Día 1 y a diversos tiempos posteriores durante la dosificación ambulatoria. Las medidas de los resultados de PD investigadas incluyeron el porcentaje de ocupación de BTK para los individuos en las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) a las 2 y 24 horas después de la primera dosis de PRN1008 y a tiempos posteriores variados durante la dosificación ambulatoria, así como el cambio desde la línea base en los niveles de autoanticuerpo anti-dsg1-3 por ELISA a diversos puntos de tiempo. El análisis exploratorio de PK/PD examinó los efectos, si los hubo, de covariables en PK y/o PD, y la relación entre PK, PD, y eficacia en esta población.

POBLACIONES DE ANÁLISIS:

Se definieron cuatro poblaciones de estudio: Población de Cribado; Población de Seguridad; Población de Eficacia; y Población de Farmacocinética.

Se incluyeron en la Población de Cribado todos los participantes que proporcionaron un consentimiento informado y tienen valoraciones de cribado evaluadas para la participación en el estudio. Se incluyeron en el análisis de seguridad todos los participantes que habían recibido al menos una dosis de PRN1008 (Población de Seguridad). La Población de Análisis de Seguridad se definió para todos los análisis de seguridad.

Se incluyeron en el análisis de eficacia todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de PRN1008 (Población de Eficacia). La respuesta de los sujetos y la progresión de la enfermedad se determinaron usando las puntuaciones de PDAI, ABSIS, ABQOL, y TABQOL.

La Población de Farmacocinética incluyó a los participantes que proporcionaron datos adecuados de concentración plasmática para permitir el análisis de PK. Los participantes podrían excluirse de la población de PK si violaban significativamente los criterios de inclusión o exclusión, se desviaban significativamente del protocolo, o si los datos no estaban disponibles o eran incompletos, todo lo cual puede influir en el análisis.

EVENTOS ADVERSOS CLÍNICOS:

Un evento adverso (AE) es cualquier aparición médica no deseada en un participante o participante en una investigación clínica al que se administra un producto farmacéutico y que no tiene necesariamente una relación causal con la intervención. Un AE puede ser, por lo tanto, cualquier signo desfavorable y no pretendido (incluyendo un descubrimiento de laboratorio anormal, por ejemplo), síntoma, o enfermedad asociada temporalmente con el uso de un producto en investigación, ya se considere o no relacionado con el producto. Los Investigadores fueron instruidos para informar con detalle de todos los AE encontrados durante el estudio clínico en los documentos fuente, desde la fecha del consentimiento de los pacientes hasta la visita de seguimiento. Los Investigadores también fueron instruidos para informar de que las afecciones preexistentes que empeoran durante un estudio se instruyeran como AE, con la excepción de la enfermedad en estudio ya que se esperaba que pudiera haber una variación en la actividad de la enfermedad de pénfigo que se pretende capturar en otras mediciones.

Los Investigadores fueron instruidos para clasificar los AE sobre la base de NCI CTCAE, Versión 4.0 o superior. Para cualesquiera AE no encontrados en el CTCAE, podría emplearse la siguiente clasificación de intensidad:

Grado 1: Leve; asintomático o síntomas leves; solo observaciones clínicas o de diagnóstico; intervención no indicada.

Grado 2: Moderado; intervención mínima, local o no invasiva indicada; limita las actividades instrumentales apropiadas para la edad de la vida diaria.

Grado 3: Grave o médicamente significativo, pero no es potencialmente mortal inmediatamente; hospitalización o prolongación de la hospitalización indicada; discapacidad; limita las actividades de auto cuidado de la vida diaria.

Grado 4: Consecuencias potencialmente mortales; intervención urgente indicada.

Grado 5: Muerte relacionada con AE.

Los Investigadores fueron instruidos para usar su conocimiento del participante en el estudio, las circunstancias que rodean el evento, y una evaluación de cualesquiera causas alternativas potenciales para determinar si un AE se considera o no relacionado con el fármaco del estudio, indicando “sí” o “no” de acuerdo con esto. Se instó a los Investigadores para que tuvieran en consideración la siguiente directriz para determinar si un AE estaba relacionado con el fármaco del estudio: (1) relación temporal del inicio del evento con el inicio del fármaco del estudio; (2) curso del evento, considerando especialmente los efectos de la reducción de la dosis, discontinuación del fármaco del estudio, o reintroducción del fármaco del estudio (si es aplicable); (3) asociación conocida del evento con el fármaco del estudio o con tratamientos similares; (4) asociación conocida del evento con la enfermedad en estudio; (5) presencia de factores de riesgo en el participante en el estudio o uso

de medicaciones concomitantes que se sabe que incrementan la aparición del evento; y (6) presencia de factores no relacionados con el tratamiento que se sabe que están asociados con la aparición del evento.

Un evento adverso grave (SAE) es cualquier experiencia (AE clínico o ensayo de laboratorio anormal) que sugiere un peligro significativo, contraindicación, efecto secundario, o precaución. Un SAE debe cumplir al menos uno de los siguientes criterios a cualquier nivel de dosis: (1) es fatal (da lugar al resultado de muerte); (2) es potencialmente mortal; (3) requiere el ingreso hospitalario o la prolongación de la hospitalización existente; (4) da lugar a discapacidad/incapacidad persistente o significativa; (5) es una anomalía/defecto de nacimiento congénito; o (6) es médicamente significativo o requiere de intervención para prevenir uno u otro de los resultados enumerados anteriormente.

DISEÑO DEL ESTUDIO, PARTE A:

La Parte A fue un estudio de Fase 2 multicentro, abierto, de un único brazo (NCT02704429) diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de PRN1008 en pacientes con pénfigo. Los pacientes de 13 sitios en Australia, Croacia, Francia, Grecia, e Israel se cribaron para la inclusión. Se cribaron 52 pacientes en Australia, Croacia, Francia, Grecia, e Israel, con 25 que no cumplieron los criterios de elegibilidad. La alta tasa de fracaso en el cribado se debió a pacientes con un ensayo positivo para hepatitis B o C ($n = 6$) o tuberculosis ($n = 5$). Se incluyeron 27 pacientes y se incluyeron en los análisis de seguridad. Un total de 26 pacientes se incluyó en la población ITT modificada (mITT) usada para los análisis de eficacia primarios, con un paciente excluido debido a un AE no relacionado con el tratamiento. Dos otros pacientes abandonaron el estudio debido a AE no relacionados con el tratamiento, dejando un total de 24 pacientes que completaron el estudio.

La edad media de los pacientes fue 52,1 (rango: 37-72), y la mayoría de los pacientes eran blancos (81,5 %) y mujeres (55,6 %). Nueve pacientes (33,3 %) tenían un diagnóstico reciente y 18 (66,7 %) eran recidivantes. El tiempo medio desde el diagnóstico hasta el cribado fue 6 años (rango: 0-25). Once pacientes tenían pénfigo de leve a moderado, y 16 pacientes tenían pénfigo de moderado a grave. Veintiséis pacientes recibieron medicación de CS concomitante en algún punto durante el estudio. Un total de 22 pacientes eran del fenotipo PV (13 anti-dsg 3+, 10 anti-dsg 1/3+), tres eran del fenotipo PF (anti-dsg 1+), y un paciente fue doble negativo para anti-dsg 1/3. La mediana de la dosis de CS en la entrada en el estudio fue 14 mg/día, variando de 0-30 mg/día.

Los pacientes recibieron una dosis inicial de 400 mg de PRN1008 dos veces al día (BID) con posible ajuste de dosis hasta 600 mg BID a discreción del investigador. La duración del tratamiento fue 12 semanas con 12 semanas adicionales de seguimiento sin tratamiento. Se aumentó escalonadamente la dosis a tres pacientes debido a un empeoramiento de la actividad de la enfermedad. A un paciente que había conseguido CDA en el Día 15 se le incrementó hasta 500 mg bid con CS en el Día 34. A dos pacientes adicionales se les incrementó hasta 600 mg bid; la primera en el Día 23 con una dosis de CS de 25 mg (consiguieron CDA en el Día 29) y la segunda en el Día 57.

Se permitió que los pacientes recibieran no más de 0,5 mg/kg/día de CS además del régimen con el fármaco del estudio, a no ser que fuera necesario para el “rescate” de la enfermedad. Los pacientes se monitorizaron a lo largo del estudio y se valoraron para signos vitales, eventos adversos (AE), medicación concomitante, PK/PD, y otros ensayos de laboratorio clínico.

El punto final de eficacia primario fue la proporción de pacientes que

consiguieron el control de la actividad de la enfermedad (CDA) en cuatro semanas desde el inicio del tratamiento con PRN1008 con una dosis de CS de $\leq 0,5$ mg/kg/día (Murrell DF et al., 2008). El CDA se definió como el tiempo en el que cesó la formación de nuevas lesiones y se comenzaron a curar las lesiones establecidas. El punto final de seguridad primario fue la incidencia de eventos adversos emergentes del tratamiento (TEAE), incluyendo cambios clínicamente significativos en el examen físico, ensayos de laboratorio, y signos vitales. Los puntos finales secundarios incluyeron datos de PK/PD como se mide por la ocupación de BTK en las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) a las dos y 24 horas después de la primera dosis de PRN1008 y el cambio desde la línea base en los niveles de autoanticuerpo anti-dsg 1 y anti-dsg 3 a diversos puntos de tiempo.

Debido a los pequeños tamaños de las muestras, todos los valores p derivados de análisis inferenciales se consideraron informativos. En general, todos los ensayos significativos fueron bilaterales a un nivel de significancia de 0,05. Todos los ensayos se hicieron sin ajuste para multiplicidad o comparaciones múltiples. Se proporcionaron IC bilaterales del 80 % y 95 % de la tasa de respuesta para los puntos finales de eficacia.

Todos los pacientes, excepto uno, tenían niveles terapéuticos de ocupación de BTK en las células blancas periféricas (diana ≥ 70 %). Se consiguió una alta ocupación en el Día 1 después de la primera dosis, confirmando que se usó una dosis inicial adecuada. La mediana de la ocupación de BTK en el Día 1 en dos horas posdosis fue del 88 %, con un promedio predosis en estado estacionario del 87 %. El aclaramiento sistémico rápido y las cinéticas de desbloqueo lentas dieron lugar a niveles plasmáticos mínimos de 9,5 ng/mL a las 12 horas posdosis (punto valle) con una alta ocupación de BTK mantenida del 87 %.

14 de 26 (54 %) pacientes consiguieron CDA con una dosis baja de CS sobre el Día 29 (después de un periodo de 4 semanas) (**FIG. 1**). Este punto final en los subgrupos de dosificación de 400, 500, y 600 mg BID fue 12 de 23 (52 %), 1 de 1 (100 %), y 1 de 2 (50 %), respectivamente. Un total de tres pacientes consiguieron CDA en o antes de la visita de la Semana 5 sin el uso de CS (**FIG. 2**). 19 de 26 (73 %) pacientes consiguieron CDA con una dosis baja de CS sobre el Día 85 (**FIG. 1, 2**).

6 de 26 (23 %) pacientes consiguieron CR durante el periodo del estudio (**FIG. 3**). Cuatro pacientes (15 %) consiguieron CR con dosis de CS $\leq 0,5$ mg/kg/día sobre el Día 85, y dos pacientes adicionales consiguieron CR con CS $\leq 0,5$ mg/kg/día sobre el Día 141. De los pacientes que completaron el estudio, 4 de 24 (16,7 %) consiguieron CR durante el periodo de tratamiento, y dos pacientes adicionales (es decir, un total de 6 de 24, 25 %) consiguieron CR con CS $\leq 0,5$ mg/kg/día en el periodo de seguimiento (sobre el Día 141). La dosis media de CS fue 14 mg/día (SD = 11) en la línea base y 12 mg/día (SD = 10) después de 12 semanas de tratamiento para todos los pacientes. Para los pacientes que consiguieron CR, la dosis media de CS fue 8 mg (rango: 1-20 mg) en el momento en el que consiguieron CR. La mediana de la duración de CR fue 96 días postratamiento, durante la cual la dosis media de CS fue 8 mg/día (rango: 0,7-20 mg/día).

Se observó una mediana de reducción del 70 % en las puntuaciones de PDAI y una reducción asociada en anticuerpos anti-dsg 3 durante 12 semanas de tratamiento (**FIG. 4, 5**). Las reducciones en las puntuaciones de PDAI se observaron tan pronto como dos semanas con la terapia en los pacientes con enfermedad moderadamente grave. En 11 pacientes con enfermedad más leve, las puntuaciones de PDAI disminuyeron en las primeras cuatro semanas de terapia y todos los pacientes tenían puntuaciones de PDAI de 5 o menos en la visita del Día 85. Se

observó una mediana de reducción de los niveles de autoanticuerpos de hasta el 65 %, incluyendo en los pacientes que tenían niveles altos de autoanticuerpos en la línea base.

Los resultados fueron similares en todos los subgrupos, incluyendo nuevos casos frente a crónicos, titulaciones de anticuerpos anti-dsg 1 y 3 <100 frente a ≥ 100 , y grupos de pacientes con pénfigo leve frente a moderado a grave. Las tasas de CDA en pacientes recidivantes y recién diagnosticados fueron 13 de 18 (72 %) y 6 de 8 (75 %), respectivamente. En los pacientes con un anticuerpo anti-dsg 3 positivo, las tasas de CDA fueron ligeramente mayores (64 %) que en aquellos de la población mITT global.

Globalmente, PRN1008 mejoró rápidamente los síntomas clínicos con > 50 % de los pacientes en la Parte A consiguiendo CDA en cuatro semanas y una mediana de reducción global en la puntuación de PDAI del 70 %. La eficacia a lo largo de los subgrupos varió del 43-64 %, lo que sugiere que el éxito del tratamiento no se ve influido por las características de la enfermedad y puede ser efectivo para todos los pacientes diagnosticados con pénfigo. El 90 % de los pacientes no requirió un aumento escalonado de la dosis para conseguir respuesta. La alta proporción de pacientes que consiguió CDA sobre la semana 4 (54 %), a pesar de la falta de reducción en anti-dsg 3, sugiere que esto puede ser el resultado de un efecto antiinflamatorio rápido e independiente de la reducción de autoanticuerpos. Sobre la semana 12, la reducción se observó tanto en la puntuación de PDAI como en los niveles de anti-dsg 3. Esta observación puede atribuirse a los tres mecanismos de acción simultáneos de PRN1008, es decir, efectos antiinflamatorios rápidos, neutralización de autoanticuerpos patogénicos, y bloqueo de la producción de autoanticuerpos.

De forma notable, 2/3 de la población del estudio en la Parte A eran pacientes con pénfigo recidivante que habían vivido con esta afección durante una cantidad significativa de tiempo (media: 6 años) y probablemente hayan sido refractarios a múltiples tratamientos. Adicionalmente, más del 50 % de los pacientes incluidos tenía puntuaciones de PDAI consistentes con pénfigo de moderado a grave. La mayor parte de los otros tratamientos de pénfigo solo se han estudiado en pacientes recién diagnosticados o aquellos que han sido tratados durante hasta 2 años (Chams-Davatchi C et al., 2013). En este estudio, PRN1008 demostró efectividad en una población que es muy difícil de tratar y más representativa de las características demográficas de esta afección en el mundo real.

PRN1008 también muestra potencial para reducir el uso de CS en comparación con el estándar de cuidado actual. Los pacientes consiguieron una mejoría de los síntomas con CS bajo a ninguno (caída media desde 14 mg/día en la línea base a 8 mg/día en CR), lo que se compara favorablemente con el estándar de cuidado habitual para el pénfigo (típicamente 1 mg/kg/día o al menos 60 mg/día) (Gregoriou S et al., 2015; Cholera M et al., 2016). Tres pacientes consiguieron CDA en o antes de la Semana 5 sin el uso de CS y cuatro pacientes adicionales consiguieron CR en la Semana 13 sin el uso de CS. Solo tres pacientes necesitaron un aumento escalonado de la dosis más allá del estándar de 400 mg bid, y solo 4 pacientes necesitaron rescate con CS > 0,5 mg/kg en las 12 semanas sin PRN1008. Es posible que una mayor duración de la terapia con PRN1008 pueda permitir una reducción adicional de o incluso la discontinuación del uso de CS. Si fuera cierto, esto reduciría el riesgo de AE inducidos por CS que son comunes con las terapias actuales y mitigaría las consecuencias adversas de la terapia con CS de alta intensidad a largo plazo (Hwang JL et al., 2014; Rostaing L et al., 2016)

20 de 27 pacientes (74 %) en la Población de Seguridad experimentaron un TEAE. Los TEAE reportados por >10 % de los pacientes se muestran en el Apéndice 17. Los AE que se valoraron como relacionados con el fármaco del estudio incluyeron náusea (15 %), dolor abdominal superior (11 %) y dolor de cabeza (11 %). La mayor parte de los AE tuvieron una gravedad de leve a moderada (94/97 fueron de Grado 1 o 2) y frecuentemente fueron transitorios.

Tres pacientes experimentaron AE Graves (SAE). El primer y único SAE relacionado con el tratamiento fue celulitis (Grado 3) en el Día 26 en un paciente con diabetes de tipo II con pénfigo recidivante durante nueve años. Después de un curso de tres días de antibióticos IV durante el cual se suspendió el fármaco del ensayo, el paciente fue dado de alta y completó las 12 semanas de tratamiento. El segundo SAE fue pseudoquiste pancreático descubierto en el Día 29, después de lo cual el paciente abandonó el estudio para cirugía electiva. El tercer SAE fue fallo respiratorio agudo (Día 8) debido a inflamación de un secuestro pulmonar congénito no diagnosticado. El paciente no se recuperó y murió 34 días después de la última exposición a PRN1008; se juzgó que la causa de la muerte fue hernia cerebral-embolismo de la arteria cerebral después de la cirugía pulmonar.

Los resultados de seguridad para PRN1008 en la Parte A indican un perfil favorable de riesgo/beneficio. La mayoría de los TEAE reportados en este estudio fueron leves y transitorios, y no se reportaron casos de AE asociados comúnmente con los BTKi comercializados, tales como hemorragia mayor, fibrilación auricular, o trombocitopenia/neutropenia.

Las limitaciones del estudio para la Parte A incluyen aquellas asociadas típicamente con un diseño de ensayo abierto, tales como la ausencia de un grupo control. Por tanto, los datos deberían interpretarse cuidadosamente, y es necesario

un ensayo controlado con placebo para proporcionar una evaluación más robusta. La duración del estudio fue corta, con 12 semanas de tratamiento y 12 semanas de seguimiento, y son necesarios datos a más largo plazo. El tamaño de la muestra de 27 pacientes fue pequeño. Sin embargo, el pénfigo es una enfermedad relativamente rara, y, por lo tanto, cualquier estudio en esta área de enfermedad tendría un tamaño relativamente modesto. Aunque aproximadamente la mitad de la población del estudio se incluyó desde Grecia, las características clínicas y demográficas de los pacientes en la población ITT pueden ser ampliamente representativas de los pacientes con pénfigo.

DISEÑO DEL ESTUDIO, PARTE B:

La Parte B fue un estudio de Fase 2 multicentro, abierto, de un único brazo (NCT02704429) diseñado para evaluar adicionalmente la eficacia y seguridad de PRN1008 en pacientes con pénfigo. Los pacientes recibieron una dosis inicial de 400 mg de PRN1008 una vez al día (QD) con posible ajuste de dosis hasta 600 mg BID a discreción del investigador. La duración del tratamiento fue 24 semanas con 4 semanas adicionales de seguimiento sin tratamiento. Un paciente abandonó debido al empeoramiento del pénfigo en la semana 5.

En la Parte B, el tratamiento con PRN1008 proporcionó altas tasas de CDA (**FIG. 6, 7, 8A, 8B**). Los pacientes con una dosificación de 400 mg QD fueron capaces de conseguir CDA a las 4 semanas con una dosis baja de corticosteroide, pero a tasas más bajas en comparación con la dosificación BID. La tasa global de CDA a las 12 semanas fue el 80 % (12 de 15 pacientes).

Los pacientes con una dosificación de 400 mg QD tenían tasas más bajas de remisión completa a las 12 semanas (**FIG. 9A, 9B**) en comparación con la dosificación BID. Sin embargo, sobre las 24 semanas, se observaron una reducción del 94 % en

la mediana de puntuación de la actividad de PDAI y una reducción del 79 % en la puntuación media de la actividad de PDAI para los pacientes incluidos en Parte B (**FIG. 10, 11**). La mediana de PDAI fue desde 12 en el día 1 a 4 a las 12 semanas y 1 a las 24 semanas, con 10 de 15 pacientes (67 %) habiendo alcanzado un PDAI de 1 o 0 a las 24 semanas.

Además, 24 semanas de tratamiento con PRN1008 disminuyeron el uso diario de corticosteroides (**FIG. 10**). Aunque la dosis acumulativa de esteroides se incrementó entre las primeras 12 semanas y las segundas 12 semanas en la Parte A, lo opuesto fue cierto en la Parte B.

Globalmente, PRN1008 se toleró bien en la Parte B y continuó apoyando un beneficio/riesgo positivo para los pacientes con pénfigo. Todos los AE relacionados con el tratamiento fueron leves-moderados y transitorios. Los eventos adversos relacionados con el tratamiento en la Parte B fueron consistentes con los observados en la Parte A, teniendo los AE más comunes un origen gastrointestinal. En la Parte B, 2 de 15 pacientes reportaron una infección relacionada leve (1 evento cada uno: nasofaringitis de grado 1; traqueitis de grado 1). Los AE relacionados con el tratamiento con una incidencia mayor del 10 % fueron náusea, distensión abdominal, infección, y dolor orofaríngeo que fueron de leves a moderados (grado 1 y 2).

Determinados documentos se refieren en esta solicitud en formato de cita corta. A continuación, se proporcionan las citas más detalladas para los documentos referenciados.

Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Flinn IW, Burger JA, Blum KA, Grant B, Sharman JP, Coleman M, Wierda WG, Jones JA, Zhao W, Heerema NA, Johnson AJ, Sukbuntherng J, Chang BY, Clow F, Hedrick E, Buggy JJ, James DF, O'Brien S. Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J*

Med., 369(1):32-42, 2013.

Bizikova P, Olivry T, Mamo LB, Dunston SM. Serum autoantibody profiles of IgA, IgE and IgM in canine pemphigus foliaceus. *Vet Dermatol* 2014;25:471-e75.

Bizikova P, Dean GA, Hashimoto T, Olivry T. Cloning and establishment of canine desmocollin-1 as a major autoantigen in canine pemphigus foliaceus. *Vet Immunol Immunopathol* 2012;149:197-207.

Development Report #DVR0210, A Pilot Study of the Efficacy of a Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor (BTKi) in the Treatment of Dogs with Pemphigus Foliaceus (PF). Principia Biopharma, Inc., South San Francisco, CA, 94080, U.S.A.

Evans EK, Tester R, Aslanian S, Karp R, Sheets M, Labenski MT, Witowski SR, Lounsbury H, Chaturvedi P, Mazdiasni H, Zhu Z, Nacht M, Freed MI, Petter RC, Dubrovskiy A, Singh J, Westlin WF. Inhibition of Btk with CC-292 Provides Early Pharmacodynamic Assessment of Activity in Mice and Humans. *J Pharmacol Exp Ther*, 346(2):219-28, 2013.

Hertl, M., Jedlickova, H., Karpati, S., et al. (2015), Pemphigus. S2 Guideline for diagnosis and treatment – guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 29: 405–414. doi: 10.1111/jdv.12772.

Horváth, B., Huizinga, J., Pas, H.H., Mulder, A.B., Jonkman, M.F., Low Dose rituximab is effective in pemphigus. *Br J Dermatol*. 166(2): 405-12, 2012.

Imbruvica [prospecto]. Pharmacyclics, Inc., Sunnyvale, CA; 2015.

Murrell DF, Dick S, Ahmed AR, Amagai M, Barnadas MA, Borradori L, et al. Consensus statement on definitions of disease, end points, and therapeutic response for pemphigus. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:1043–6.

Mohamed AJ, Yu L, Backesjo CM, Vargas L, Faryal R, et al. Bruton's tyrosine kinase (Btk): function, regulation, and transformation with special emphasis on the PH domain. *Immunol Rev* 228, 58-73, 2009.

PRN1008-005 Informe de Análisis Interin febrero 2017

PRN1008 Manual del Investigador, Principia Biopharma.

Principia Study PRN1008-006, datos en archivo, 2016.

Rosenbach M, Murrell D, Bystry JC, et al. Reliability and convergent validity of two outcome instruments for pemphigus. *J Invest Dermatol* 2009;129(10):2404–10.

Sideras P y Smith CI. Molecular and cellular aspects of X-linked agammaglobulinemia. *Adv Immunol*, 59: 135-223, 1995.

Tjokrowidjaja A, Daniel BS, Frew JW, Sebaratnam DF, Hanna AM, Chee S, Dermawan A, Wang CQ, Lim C, Venugopal SS, Rhodes LM, Welsh B, Nijsten T, Murrell DF. *Br J Dermatol*. 2013 Nov;169(5):1000-6.

Tsukada, S., Saffran, D. C., Rawlings, D. J., Parolini, O., Allen, R. C., Klisak, I., Sparkes, R. S., Kubagawa, H., Mohandas, T., Quan, S., y et al. Deficient expression of a B cell cytoplasmic tyrosine kinase in human X-linked agammaglobulinemia. *Cell*, 72: 279-290, 1993.

Drug Development and Drug Interactions: Table of Substrates, Inhibitors and Inducers. U.S. Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/developmentresources/druginteractionslabeling/ucm093664.htm># Acceso 07 abril de 2016.

Vetrie, D., Vorechovsky, I., Sideras, P., Holland, J., Davies, A., Flinter, F., Hammarstrom, L., Kinnon, C., Levinsky, R., Bobrow, M., y et al. The gene involved in X-linked agammaglobulinaemia is a member of the src family of protein-tyrosine kinases. *Nature*, 361: 226-233, 1993.

Wang ML, Rule S, Martin P, Goy A, Auer R, Kahl BS, Jurczak W, Advani RH, Romaguera JE, Williams ME, Barrientos JC, Chmielowska E, Radford J, Stilgenbauer S, Dreyling M, Jędrzejczak WW, Johnson P, Spurgeon SE, Li L, Zhang L, Newberry K, Ou Z, Cheng N, Fang B, McGreivy J, Clow F, Buggy JJ, Chang BY, Beaupre DM, Kunkel LA, Blum KA. Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2013 Jun 19. [Epub antes de impreso].

Werth VP, Fivenson D, Pandya AG, et al. Multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial of dapsone as a glucocorticoid-sparing agent in maintenance-phase pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol*. 2008 Jan;144(1):25-32.

Wilson MM, Thomas DR, Rubenstein LZ, Chibnall JT, Anderson S, Baxi A, Diebold MR, Morley JE. Appetite assessment: simple appetite questionnaire predicts weight loss in community-dwelling adults and nursing home residents. *Am J Clin Nutr*. 2005 Nov;82(5):1074-81.

Scully C, Challacombe SJ. Pemphigus vulgaris: update on etiopathogenesis, oral manifestations, and management. *Crit Rev Oral Biol Med* 2002;13:397-408.

Scully C, Paes De Almeida O, Porter SR, Gilkes JJ. Pemphigus vulgaris: the manifestations and long-term management of 55 patients with oral lesions. *Br J Dermatol* 1999;140:84-9.

Amagai M, Stanley JR. Desmoglein as a target in skin disease and beyond. *J Invest Dermatol* 2012;132:776-84.

Diaz LA, Giudice GJ. End of the century overview of skin blisters. *Arch Dermatol* 2000;136:106-12.

Murrell DF, Peña S, Joly P, et al. Diagnosis and Management of Pemphigus: recommendations by an International Panel of Experts. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2018.

Kasperkiewicz M, Ellebrecht CT, Takahashi H, et al. Pemphigus. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17026.

Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni C, et al. First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial. *Lancet* 2017;389:2031-40.

RITUXAN (rituximab) Highlights of Prescribing Information. 2018. en https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/103705s5450lbl.pdf.)

Cianchini G, Corona R, Frezzolini A, Ruffelli M, Didona B, Puddu P. Treatment of Severe Pemphigus With Rituximab: Report of 12 Cases and a Review of the Literature. *JAMA Dermatology* 2007;143:1033-8.

Harman KE, Brown D, Exton LS, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of pemphigus vulgaris 2017. *Br J Dermatol* 2017;177:1170-201.

Amagai M, Ikeda S, Shimizu H, et al. A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:595-603.

Martin LK, Werth V, Villanueva E, Segall J, Murrell DF. Interventions for pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;Cd006263.

Crofford LJ, Nyhoff LE, Sheehan JH, Kendall PL. The role of Bruton's tyrosine kinase in autoimmunity and implications for therapy. *Expert Rev Clin Immunol* 2016;12:763-73.

Pal Singh S, Dammeijer F, Hendriks RW. Role of Bruton's tyrosine kinase in B cells and malignancies. *Mol Cancer* 2018;17:57.

Volmering S, Block H, Boras M, Lowell CA, Zarbock A. The Neutrophil Btk

Signalosome Regulates Integrin Activation during Sterile Inflammation. *Immunity* 2016;44:73-87.

Khan WN, Alt FW, Gerstein RM, et al. Defective B cell development and function in Btk-deficient mice. *Immunity* 1995;3:283-99.

Montalban X, Arnold DL, Weber MS, et al. Placebo-Controlled Trial of an Oral BTK Inhibitor in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2019;380:2406-17.

Norman P. Investigational Bruton's tyrosine kinase inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Investig Drugs* 2016;25:891-9.

Tam CS, LeBlond V, Novotny W, et al. A head-to-head Phase III study comparing zanubrutinib versus ibrutinib in patients with Waldenstrom macroglobulinemia. *Future Oncol* 2018;14:2229-37.

Crawford JJ, Johnson AR, Misner DL, et al. Discovery of GDC-0853: A Potent, Selective, and Noncovalent Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Early Clinical Development. *J Med Chem* 2018;61:2227-45.

Min TK, Saini SS. Emerging Therapies in Chronic Spontaneous Urticaria. *Allergy Asthma Immunol Res* 2019;11:470-81.

Gillooly KM, Pulicicchio C, Pattoli MA, et al. Bruton's tyrosine kinase inhibitor BMS-986142 in experimental models of rheumatoid arthritis enhances efficacy of agents representing clinical standard-of-care. *PLoS One* 2017;12:e0181782.

Nadeem A, Ahmad SF, Al-Harbi NO, et al. Inhibition of Bruton's tyrosine kinase and IL-2 inducible T-cell kinase suppresses both neutrophilic and eosinophilic airway inflammation in a cockroach allergen extract-induced mixed granulocytic mouse model of asthma using preventative and therapeutic strategy. *Pharmacol Res* 2019;148:104441

Drug Record Kinase Inhibitors. En: Services NIOHUSDoHH, ed.2019.

Khan Y, O'Brien S. Acalabrutinib and its use in treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Future Oncol* 2019;15:579-89.

Paydas S. Management of adverse effects/toxicity of ibrutinib. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019;136:56-63.

IMBRUVICA (ibrutinib) Highlights of Prescribing Information. US Food and Drug Administration, 2013. en
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/205552s002lbl.pdf.)

Rigg RA, Aslan JE, Healy LD, et al. Oral administration of Bruton's tyrosine kinase inhibitors impairs GPVI-mediated platelet function. *Am J Physiol Cell Physiol* 2016;310:C373-80.

Tang CPS, McMullen J, Tam C. Cardiac side effects of bruton tyrosine kinase (BTK) inhibitors. *Leuk Lymphoma* 2018;59:1554-64.

Smith PF, Krishnarajah J, Nunn PA, et al. A phase I trial of PRN1008, a novel reversible covalent inhibitor of Bruton's tyrosine kinase, in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2017;83:2367-76.

Serafimova IM, Pufall MA, Krishnan S, et al. Reversible targeting of noncatalytic cysteines with chemically tuned electrophiles. *Nat Chem Biol* 2012;8:471-6.

Hill R BJ, Bisconte A, Tam D, Owens T, Brameld K, et al. . Preclinical Characterization of PRN1008, a Novel Reversible Covalent Inhibitor of BTK that Shows Efficacy in a RAT Model of Collagen-Induced Arthritis. . EULAR. Roma2015.

Smith PF K, Nunn PA, Hill RJ, Karr D, Tam D, et al. . A Phase 1 Clinical Trial of PRN1008, An Oral, Reversible, Covalent BTK Inhibitor Demonstrates Clinical Safety and Therapeutic Levels of BTK Occupancy Without Sustained Systemic Exposure. EULAR 2015. Roma2015.

Langrish C BJ, Francesco M, Xing Y, Shu J, LaStant J, Owens T, Brameld K, Outerbridge C, Bisconte A, White S, Hill R, Gourlay S, Goldestein D, Nunn P Pre-clinical data on the anti-inflammatory and autoantibody inhibitory effects of the reversible, covalent Bruton's tyrosin kinase inhibitor PRN1008 for autoimmune diseases [EN PRENSA]. Journal of Immunology 2019.

Langrish CL, Bradshaw JM, Owens TD, et al. PRN1008, a Reversible Covalent BTK Inhibitor in Clinical Development for Immune Thrombocytopenic Purpura. Blood 2017;130:1052-.

Hill R BJ, Bisconte A, Tam D, Owens T, Brameld K, Smith P, Funk J, Goldstein D, Nunn P Preclinical Characterization of PRN1008, a Novel Reversible Covalent Inhibitor of BTK That Shows Efficacy in a Rat Model of Collagen-Induced Arthritis. The Annual European Congress of Rheumatology EULAR. Roma, Italia: EULAR; 2015.

Murrell DF ea. Final Results of the Believe-PV Proof of Concept Study of PRN1008 in Pemphigus. American Academy of Dermatology Annual Meeting. Washington DC2019.

CALQUENCE (acalabrutinib) Highlights of Prescribing Information. US Food and Drug Administration, 2017. en https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/210259s000lbl.pdf.)

Boulard C, Duvert Lehembre S, Picard-Dahan C, et al. Calculation of cut-off values based on the Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score (ABSIS) and Pemphigus Disease Area Index (PDAI) pemphigus scoring systems for defining moderate, significant and extensive types of pemphigus. Br J Dermatol 2016;175:142-9.

Murrell DF, Dick S, Ahmed AR, et al. Consensus statement on definitions of disease, end points, and therapeutic response for pemphigus. J Am Acad Dermatol

2008;58:1043-6.

Anhalt GJ, Diaz LA. Research Advances in Pemphigus. JAMA 2001;285:652-4.

Chams-Davatchi C, Mortazavizadeh A, Daneshpazhooh M, et al. Randomized double blind trial of prednisolone and azathioprine, vs. prednisolone and placebo, in the treatment of pemphigus vulgaris. J Eur Acad Dermatol Venereol 2013;27:1285-92.

Gregoriou S, Efthymiou O, Stefanaki C, Rigopoulos D. Management of pemphigus vulgaris: challenges and solutions. Clin Cosmet Investig Dermatol 2015;8:521-7.

Cholera M, Chainani-Wu N. Management of Pemphigus Vulgaris. Adv Ther 2016;33:910-58.

Hwang JL, Weiss RE. Steroid-induced diabetes: a clinical and molecular approach to understanding and treatment. Diabetes Metab Res Rev 2014;30:96-102.

Rostaing L, Malvezzi P. Steroid-Based Therapy and Risk of Infectious Complications. PLoS Med 2016;13:e1002025.

Las reivindicaciones o descripciones que incluyen “o” o “y/o” entre al menos un miembro de un grupo se consideran satisfechas si uno, más de uno, o todos los miembros del grupo están presentes en, se emplean en, o son de otra manera relevantes para un producto o proceso dado a no ser que se indique lo contrario o sea de otra manera evidente a partir del contexto. La descripción incluye modalidades en las que exactamente un miembro del grupo está presente en, se emplea en, o es de otra manera relevante para un producto o proceso dado. La descripción incluye modalidades en las que más de uno, o todos los miembros del grupo están presentes en, se emplean en, o son de otra manera relevantes para un producto o proceso dado.

Cuando se proporcionan rangos, están incluidos los puntos finales. Además, a no ser que se indique otra cosa o sea de otra manera evidente a partir del contexto y entendimiento de un experto en la técnica, los valores que se expresan como rangos pueden asumir cualquier valor o subrango específico dentro de los rangos indicados en diferentes modalidades de la descripción, hasta el décimo de la unidad del límite inferior del rango, a no ser que el contexto dicte claramente otra cosa.

La descripción anterior se ha descrito con algún detalle como ilustración y ejemplo, para los propósitos de claridad y comprensión. Por lo tanto, debe entenderse que se pretende que la descripción anterior sea ilustrativa y no restrictiva. El alcance de la descripción debería estar determinado, por lo tanto, no con referencia a la descripción anterior, sino que en su lugar debería estar determinado con referencia a las siguientes reivindicaciones adjuntas, junto con el alcance completo de los equivalentes a los que tienen derecho dichas reivindicaciones.