

**MÉTODOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA TROMBOCITOPENIA INMUNITARIA**  
**MEDIANTE LA ADMINISTRACIÓN DE (R)-2-[3-[4-AMINO-3-(2-FLUORO-4-FENOXI-  
**FENIL)PIRAZOLO[3,4-D]PIRIMIDIN-1-IL]PIPERIDINO-1-CARBONIL]-4-METIL-4-[4-**  
**(OXETAN-3-IL)PIPERAZIN-1-IL]PENT-2-ENONITRILO****

Esta solicitud reivindica prioridad para la Solicitud Provisional de Estados Unidos Núm. 62/914688, presentada el 14 de octubre de 2019, y la Solicitud Provisional de Estados Unidos Núm. 62/951.302, presentada el 20 de diciembre de 2019, cuyos contenidos se incorporan al presente documento como referencia en su totalidad.

En el presente documento se divulgan métodos para tratar la trombocitopenia inmunitaria. También se divulgan inhibidores de BTK y composiciones farmacéuticas que comprenden los mismos.

La trombocitopenia inmunitaria, comúnmente conocida como TCI, es una enfermedad autoinmunitaria rara que causa un alto riesgo de hemorragia, hematomas excesivos y fatiga, así como la posibilidad de hemorragia intracraneal potencialmente mortal debido a la destrucción de las plaquetas. La TCI se caracteriza por la destrucción plaquetaria mediada por mecanismos inmunitarios (p. ej., mediada por autoanticuerpos) y la alteración de la producción de plaquetas, lo que da lugar a trombocitopenia, una predisposición a la hemorragia asociada con morbilidad y mortalidad, y un impacto adverso en la calidad de vida (CDV) del paciente.

Las terapias actuales para adultos con TCI incluyen el tratamiento inicial con inmunoglobulina intravenosa (IGIV) y corticosteroides, y el tratamiento posterior con esplenectomía, agonistas del receptor de trombopoyetina (AR-TPO), rituximab, fostamatinib y otras terapias inmunosupresoras (tales como, p. ej., micofenolato de mofetilo (MMF) y ciclosporina). En general, la farmacoterapia (p. ej., corticosteroides, IGIV o terapia con inmunoglobulina anti-D) se utiliza para pacientes sintomáticos con

recuentos bajos de plaquetas para reducir la destrucción plaquetaria. Si bien la mayoría de los pacientes responde inicialmente a los corticosteroides, la tasa de remisión continua es baja. Las terapias de segunda línea para la TCI incluyen rituximab y esplenectomía, que están asociadas con riesgo de sepsis e inmunosupresión. Además, los miméticos de trombopoyetina (TPO) (Bussel 2007) están aprobados para el tratamiento de pacientes con TCI crónica que no han tenido respuestas suficientes a los corticosteroides, IGIV o esplenectomía.

Los tratamientos orales novedosos, seguros y efectivos para mantener los recuentos de plaquetas en pacientes con TCI representarían una ventaja terapéutica significativa sobre el patrón de atención actual. De manera ilustrativa, las necesidades insatisfechas en la TCI recurrente y refractaria incluyen: mejorar las tasas de remisión y la durabilidad; evitar el aumento rápido del recuento de plaquetas/riesgo de trombosis; regímenes sin esteroides; y una terapia tolerable y segura que asegure una buena CDV del paciente. Por lo tanto, existe la necesidad de nuevas terapias orales para tratar la TCI, incluida la TCI recurrente y refractaria, que aborden algunas o todas estas limitaciones de las modalidades terapéuticas existentes.

La tirosina quinasa de agammaglobulinemia de Bruton (BTK) es un elemento de señalización esencial aguas abajo del receptor de células B (BCR), el receptor de Fc-gamma ( $\text{Fc}\gamma\text{R}$ ) y el receptor de Fc-épsilon ( $\text{Fc}\epsilon\text{R}$ ). BTK es una tirosina quinasa no receptora y un miembro de la familia de quinasas TEC. 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 compatibles con el bloqueo de BCR. De manera ilustrativa, la inhibición de BTK da como resultado la regulación por disminución de varias actividades de células B, que incluyen la proliferación, diferenciación, maduración y supervivencia celulares, y la regulación por incremento de la apoptosis.

En lugar de actuar como un "interruptor de encendido/apagado", BTK puede verse mejor como un "modulador" de la función inmunológica (Crofford LJ et al., 2016; Pal Singh S et al., 2018). Los conocimientos importantes sobre la función de BTK provienen de los análisis de pérdida de función en seres humanos y ratones. Los individuos con mutaciones de pérdida de función en el gen BTK desarrollan agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (XLA), caracterizada por una ausencia total de células B y células plasmáticas circulantes, 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 cree que son importantes en el desarrollo de enfermedades autoinmunitarias, tales como, p. ej., TCI.

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

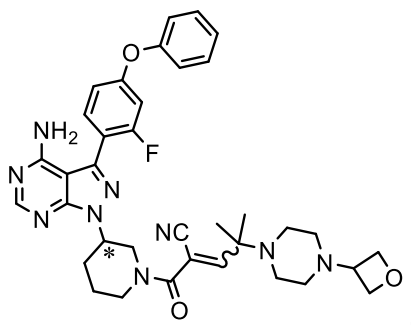
En consecuencia, un inhibidor selectivo de BTK tiene el potencial de dirigirse a múltiples rutas involucradas en la inflamación y la autoinmunidad, que incluyen, pero no se limitan a: bloqueo de BCR; inhibición de la diferenciación de células plasmáticas y de la producción de anticuerpos; bloqueo de la activación de  $\text{Fc}\gamma\text{R}$  mediada por IgG, de la fagocitosis y de mediadores inflamatorios en monocitos o macrófagos; bloqueo de la activación y desgranulación de  $\text{Fc}\epsilon\text{R}$  mediada por IgE en mastocitos o basófilos; e inhibición de la activación, la adherencia, el reclutamiento y el estallido oxidativo en los

neutrófilos. En base a estos efectos, un inhibidor selectivo de BTK puede bloquear el inicio y la progresión de varias enfermedades inflamatorias y mitigar el daño tisular resultante de estas enfermedades. Aunque las personas con mutaciones de pérdida de función en el gen BTK tienen una disminución de la inmunidad humoral y son susceptibles a las infecciones por enterovirus y bacterias piógenas, lo que requiere tratamiento con inmunoglobulina intravenosa, no se prevé que la inhibición de BTK en personas con un sistema inmunitario intacto produzca una susceptibilidad similar a la infección.

Varios inhibidores de BTK (BTKi) administrados por vía oral, incluidos ibrutinib (PCI-32765) y espebrutinib (CC 292), se comercializan actualmente o están en desarrollo clínico para una variedad de indicaciones (Lee A et al., 2017). Por ejemplo, ibrutinib ha proporcionado una mayor validación clínica de la diana de BTK y recientemente fue aprobado para uso humano en el linfoma de células del manto, la macroglobulinemia de Waldenström y la leucemia linfocítica crónica por la Administración de Alimentos y Fármacos de EE. UU. (FDA). Ibrutinib también ha demostrado actividad en otras neoplasias malignas hematológicas (Wang 2013, Byrd 2013, Imbruvica Package Insert, 2015). Además, se ha informado de que CC-292 es bien tolerado en una población de voluntarios sanos a dosis que proporcionan una ocupación de 100% de la enzima BTK (Evans 2013). Además, evobrutinib demostró recientemente eficacia para la esclerosis múltiple en un ensayo de Fase 2 (Montalbán X et al., 2019). Otros compuestos BTKi están en desarrollo clínico para varios trastornos mediados por mecanismos inmunitarios, tales como pénfigo (NCT02704429), artritis reumatoide (NCT03823378, NCT03682705, NCT03233230) y asma (NCT03944707) (Montalbán 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).

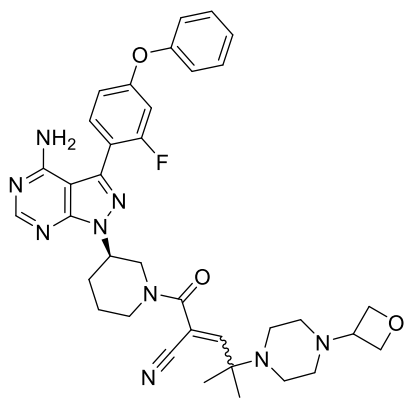
Si bien los BTKi covalentes, tales como ibrutinib y acalabrutinib, mejoraron los problemas de selectividad que afectaban a muchos inhibidores de quinasas de primera generación, estos inhibidores son típicamente irreversibles y provocan una modificación permanente de las quinasas tanto específicas como inespecíficas y efectos secundarios tales como trombocitopenia, anemia, agregación plaquetaria y hepatotoxicidad (RITUXAN Prescribing Information, 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 lo tanto, existe la necesidad de modalidades de tratamiento para enfermedades mediadas por mecanismos inmunitarios, tales como, p. ej., TCI, basadas en BTKi con reducción de los efectos secundarios.

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



en donde \*C es un centro estereoquímico. Véase la Publicación PCT Núm. WO 2014/039899, que se incorpora al presente documento como referencia, p. ej., Ejemplo 31.

(R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxy-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidino-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 divulgado en varias publicaciones de patentes, tales como, p. ej., las Publicaciones PCT Núm. WO 2014/039899, WO 2015/127310, WO 2016/100914, WO 2016/105531 y WO 2018/005849, cuyos contenidos se incorporan al presente documento como referencia.

PRN1008 es un nuevo inhibidor de molécula pequeña altamente selectivo de la señalización de glóbulos blancos que no son células T a través del receptor de células B, FCγR y/o señalización de FcεR de la ruta BTK. PRN1008 funciona como un inhibidor de BTK covalente reversible y forma tanto un enlace no covalente como un enlace covalente con su diana, lo que permite una mayor selectividad y una inhibición prolongada con una exposición sistémica baja. En comparación con BTKi de primera y segunda generación, PRN1008 ha mostrado una reactividad cruzada mínima con otras moléculas y tiene un bajo riesgo de efectos inespecíficos (Smith PF et al., 2017). Es importante destacar que la unión reversible de PRN1008 minimiza la probabilidad de péptidos modificados permanentemente (Serafimova IM 2012). Además, PRN1008 muestra una selectividad de quinasas mejorada con relación al inhibidor covalente de BTK ibrutinib, alcanzando PRN1008 (1 μM) una inhibición >90% para 6 quinasas en comparación con 21 quinasas para ibrutinib (1 μM) en un panel de 251 quinasas.

PRN1008 ha demostrado fomentar los resultados para el tratamiento de enfermedades mediadas por mecanismos inmunitarios. PRN1008 es el BTKi más

avanzado en desarrollo para una enfermedad autoinmunitaria (Fase 3, NCT03762265) y el primer BTKi que se evalúa en el tratamiento del pénfigo, una enfermedad ampollar que, como la TCI, está impulsada por autoanticuerpos. En seres humanos, PRN1008 se absorbe rápidamente después de la administración oral, con una semivida rápida (3-4 h) y farmacocinética (PK) variable.

En los estudios de fase 1 de PRN1008 con 114 voluntarios sanos, los niveles de ocupación de BTK diana se superaron de forma segura y constante, lo que sugiere que PRN1008 puede ser muy eficaz en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias. Por otra parte, los datos preclínicos y clínicos de PK/PD mostraron que los efectos del tratamiento perduraron incluso después de que el compuesto se eliminó de la circulación, lo que concuerda con un tiempo de residencia objetivo prolongado (Hill R et al., 2015) y una alta tasa de ocupación (> 90% en cuatro horas). (Smith PF et al., 2015).

PRN1008 también ha demostrado un perfil de seguridad favorable. Según estudios preclínicos de toxicidad reproductiva, no se espera que PRN1008 perjudique el desarrollo fetal o la fertilidad masculina. En un estudio de Fase 1 en voluntarios sanos, los eventos adversos notificados con mayor frecuencia fueron eventos adversos gastrointestinales, que incluyen náuseas/vómitos y diarrea. No se notificaron eventos adversos graves ni muertes, y ningún participante interrumpió el tratamiento debido a un evento adverso (Smith PF 2017).

Existe evidencia preliminar que respalda el papel de la inhibición de BTK en pacientes con citopenias autoinmunitarias (Rogers 2016, Montillo 2017), donde los episodios secuenciales de anemia hemolítica autoinmunitaria grave y TCI cesaron después del inicio del tratamiento con ibrutinib, un inhibidor de BTK/EGFR/ITK, en pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC). Además, y relacionado con el tratamiento de la TCI, el tratamiento in vitro con PRN1008 inhibe profundamente la

activación de las células B humanas y bloquea la activación de las células inmunitarias mediada por anticuerpos (IgG, IgE) a través de la señalización del receptor de Fc. En estudios no clínicos, PRN1008 demuestra una reducción significativa dependiente de la dosis de la pérdida (consumo) de plaquetas en un modelo de ratón con trombocitopenia inmunitaria. PRN1008 también muestra efectos antiinflamatorios rápidos y significativos en un modelo de artritis inducida por colágeno en rata, un modelo de Arthus mediado por anticuerpos de rata, pénfigo foliáceo canino espontáneo y pénfigo vulgar (PV) humano.

En el presente documento se divulgan métodos para tratar la trombocitopenia inmunitaria (TCI) en un paciente humano que lo necesita, que comprenden administrar al paciente humano una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidino-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (PRN1008) y sus sales farmacéuticamente aceptables una vez al día o dos veces al día durante un período de tratamiento.

En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 8 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 28 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 84 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 168 días.

En algunas modalidades, el período de tratamiento es de al menos 8 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de al menos 28 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de al menos 84 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de al menos 168 días.

En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 8 días a 28 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 8 días a 84 días. En algunas

modalidades, el período de tratamiento es de 8 días a 168 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 28 días a 84 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 28 días a 168 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 84 días a 168 días.

En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar al paciente humano 400 mg de al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables una vez al día o dos veces al día. En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar al paciente humano 400 mg de al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables una vez al día. En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar al paciente humano 400 mg de al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables dos veces al día.

En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar al paciente humano 300 mg de al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables dos veces al día.

En algunas modalidades, los métodos comprenden el tratamiento de la TCI primaria. En algunas modalidades, los métodos comprenden el tratamiento de la TCI secundaria. En algunas modalidades, los métodos comprenden el tratamiento de la TCI crónica. En algunas modalidades, los métodos comprenden el tratamiento de la TCI recurrente. En algunas modalidades, los métodos comprenden el tratamiento de la TCI refractaria.

En algunas modalidades, el paciente humano tiene al menos una característica previa al inicio del período de tratamiento elegida entre:

una edad de 18 años a 80 años;

no hay opciones terapéuticas disponibles y aprobadas;

un recuento de plaquetas inferior a 30.000/ $\mu$ L;  
una duración de TCI de al menos un mes;  
un historial de haber tomado al menos una terapia previa para la TCI; y  
esplenectomía.

En algunas modalidades, el al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables se administra como monoterapia.

En algunas modalidades, el al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables se administra combinado con al menos una terapia concomitante para la TCI.

También se divulgan en el presente documento métodos para aumentar el recuento de plaquetas en un paciente humano con trombocitopenia inmunitaria (TCI) que comprenden administrar al paciente humano una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidino-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (PRN1008) y sus sales farmacéuticamente aceptables una vez al día o dos veces al día durante un período de tratamiento.

En algunas modalidades, los métodos comprenden aumentar al menos 2 recuentos de plaquetas consecutivos con relación a un recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración. En algunas modalidades, los métodos comprenden aumentar al menos 2 recuentos de plaquetas consecutivos con relación a un recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración sin requerir medicación de rescate.

En algunas modalidades, los métodos comprenden aumentar el recuento de plaquetas en al menos 5.000/ $\mu$ l con relación al recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración. En algunas modalidades, los métodos comprenden

aumentar el recuento de plaquetas en al menos 10.000/ $\mu$ L con relación al recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración. En algunas modalidades, los métodos comprenden aumentar el recuento de plaquetas en al menos 15.000/ $\mu$ L con relación al recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración. En algunas modalidades, los métodos comprenden aumentar el recuento de plaquetas en al menos 20.000/ $\mu$ L con relación al recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración.

En algunas modalidades, los métodos comprenden aumentar al menos 30% de los recuentos de plaquetas medidos durante el período de tratamiento en al menos 20.000/ $\mu$ L con relación al recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración. En algunas modalidades, los métodos comprenden aumentar al menos 40% de los recuentos de plaquetas medidos durante el período de tratamiento en al menos 20.000/ $\mu$ L con relación al recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración. En algunas modalidades, los métodos comprenden aumentar al menos 50% de los recuentos de plaquetas medidos durante el período de tratamiento en al menos 20.000/ $\mu$ L con relación al recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración. En algunas modalidades, los métodos comprenden aumentar al menos 60% de los recuentos de plaquetas medidos durante el período de tratamiento en al menos 20.000/ $\mu$ L con relación al recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración. En algunas modalidades, los métodos comprenden aumentar al menos 70% de los recuentos de plaquetas medidos durante el período de tratamiento en al menos 20.000/ $\mu$ L con relación al recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración.

En algunas modalidades, los métodos comprenden aumentar al menos 2 de los 8 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento en al menos

20.000/ $\mu$ l con relación al recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración. En algunas modalidades, los métodos comprenden aumentar al menos 3 de los 8 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento en al menos 20.000/ $\mu$ l con relación al recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración. En algunas modalidades, los métodos comprenden aumentar al menos 4 de los 8 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento en al menos 20.000/ $\mu$ l con relación al recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración. En algunas modalidades, los métodos comprenden aumentar al menos 5 de los 8 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento en al menos 20.000/ $\mu$ l con relación al recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración. En algunas modalidades, los métodos comprenden aumentar al menos 6 de los 8 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento en al menos 20.000/ $\mu$ l con relación al recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración. En algunas modalidades, los métodos comprenden aumentar al menos 7 de los 8 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento en al menos 20.000/ $\mu$ l con relación al recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración.

En algunas modalidades, los métodos comprenden aumentar al menos 2 de los 6 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento en al menos 20.000/ $\mu$ l con relación al recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración. En algunas modalidades, los métodos comprenden aumentar al menos 3 de los 6 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento en al menos 20.000/ $\mu$ l con relación a un recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración. En algunas modalidades, los métodos comprenden aumentar al menos 4 de los 6 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de

tratamiento en al menos 20.000/ $\mu$ l con relación al recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración. En algunas modalidades, los métodos comprenden aumentar al menos 5 de los 6 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento en al menos 20.000/ $\mu$ l con relación al recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración.

En algunas modalidades, el recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración es un promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del paciente humano antes del inicio del período de tratamiento y el recuento de plaquetas del paciente humano el primer día del período de tratamiento. En algunas modalidades, el recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración es un promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del paciente humano antes del inicio del período de tratamiento, en donde los dos recuentos se miden con no menos de 7 días de diferencia, y el recuento de plaquetas del paciente humano el primer día del período de tratamiento. En algunas modalidades, el recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración es un promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del paciente humano antes del inicio del período de tratamiento, en donde los dos recuentos se miden con no menos de 7 días de diferencia en los 15 días anteriores al inicio del período de tratamiento, y el recuento de plaquetas del paciente humano el primer día del período de tratamiento.

En algunas modalidades, los recuentos de plaquetas consecutivos se miden con al menos 5 días de diferencia.

En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 8 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 28 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 84 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 168 días.

En algunas modalidades, el período de tratamiento es de al menos 8 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de al menos 28 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de al menos 84 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de al menos 168 días.

En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 8 días a 28 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 8 días a 84 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 8 días a 168 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 28 días a 84 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 28 días a 168 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 84 días a 168 días.

En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar al paciente humano 400 mg de al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables una vez al día o dos veces al día. En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar al paciente humano 400 mg de al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables una vez al día. En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar al paciente humano 400 mg de al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables dos veces al día.

En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar al paciente humano 300 mg de al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables dos veces al día.

En algunas modalidades, el paciente humano tiene TCI primaria. En algunas modalidades, el paciente humano tiene TCI secundaria. En algunas modalidades, el paciente humano tiene TCI crónica. En algunas modalidades, el paciente humano tiene TCI recurrente. En algunas modalidades, el paciente humano tiene TCI refractaria.

En algunas modalidades, el paciente humano tiene al menos una característica previa al inicio del período de tratamiento elegida entre:

- una edad de 18 años a 80 años;
- no existen opciones terapéuticas disponibles y aprobadas;
- un recuento de plaquetas inferior a 30.000/ $\mu$ L;
- una duración de TCI de al menos un mes;
- un historial de haber tomado al menos una terapia previa para la TCI; y
- esplenectomía

En algunas modalidades, el al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables se administra como monoterapia.

En algunas modalidades, el al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables se administra combinado con al menos una terapia concomitante para la TCI.

También se divulgan en el presente documento métodos para lograr un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ L en un paciente humano con trombocitopenia inmunitaria (TCI) que comprende administrar al paciente humano una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidino-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (PRN1008) y sus sales farmacéuticamente aceptables una vez al día o dos veces al día durante un período de tratamiento.

En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr al menos 2 recuentos de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ L. En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr al menos 2 recuentos de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ L sin necesidad de medicación de rescate.

En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr al menos 2 recuentos

de plaquetas consecutivos de al menos 50.000/ $\mu$ L. En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr al menos 2 recuentos de plaquetas consecutivos de al menos 50.000/ $\mu$ L sin necesidad de medicación de rescate.

En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ L en al menos 30% de los recuentos de plaquetas medidos durante el período de tratamiento. En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ L en al menos 35% de los recuentos de plaquetas medidos durante el período de tratamiento. En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ L en al menos 40% de los recuentos de plaquetas medidos durante el período de tratamiento. En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ L en al menos 45% de los recuentos de plaquetas medidos durante el período de tratamiento. En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ L en al menos 50% de los recuentos de plaquetas medidos durante el período de tratamiento. En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ L en al menos 55% de los recuentos de plaquetas medidos durante el período de tratamiento. En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ L en al menos 60% de los recuentos de plaquetas medidos durante el período de tratamiento. En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ L en al menos 65% de los recuentos de plaquetas medidos durante el período de tratamiento. En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ L en al menos 70% de los recuentos de plaquetas medidos durante el período de tratamiento.

En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ l en al menos 2 de los 8 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento. En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ L en al menos 3 de los 8 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento. En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ l en al menos 4 de los 8 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento. En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ l en al menos 5 de los 8 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento. En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ l en al menos 6 de los 8 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento. En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ l en al menos 7 de los 8 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento.

En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ L en al menos 2 de los 6 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento. En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ l en al menos 3 de los 6 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento. En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ L en al menos 4 de los 6 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento. En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ l en al menos 5 de los 6 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento.

En algunas modalidades, los métodos comprenden aumentar al menos 30% de los recuentos de plaquetas medidos durante el período de tratamiento en al menos 20.000/ $\mu$ l con relación al recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración. En algunas modalidades, los métodos comprenden aumentar al menos 40% de los recuentos de plaquetas medidos durante el período de tratamiento en al menos 20.000/ $\mu$ l con relación al recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración. En algunas modalidades, los métodos comprenden aumentar al menos 50% de los recuentos de plaquetas medidos durante el período de tratamiento en al menos 20.000/ $\mu$ l con relación al recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración. En algunas modalidades, los métodos comprenden aumentar al menos 60% de los recuentos de plaquetas medidos durante el período de tratamiento en al menos 20.000/ $\mu$ l con relación al recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración. En algunas modalidades, los métodos comprenden aumentar al menos 70% de los recuentos de plaquetas medidos durante el período de tratamiento en al menos 20.000/ $\mu$ l con relación al recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración.

En algunas modalidades, los métodos comprenden aumentar al menos 2 de los 8 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento en al menos 20.000/ $\mu$ l con relación al recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración. En algunas modalidades, los métodos comprenden aumentar al menos 3 de los 8 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento en al menos 20.000/ $\mu$ l con relación al recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración. En algunas modalidades, los métodos comprenden aumentar al menos 4 de los 8 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento en al menos 20.000/ $\mu$ l con relación al recuento de plaquetas en el momento

inicial previo a la administración. En algunas modalidades, los métodos comprenden aumentar al menos 5 de los 8 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento en al menos 20.000/ $\mu$ l con relación al recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración. En algunas modalidades, los métodos comprenden aumentar al menos 6 de los 8 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento en al menos 20.000/ $\mu$ l con relación al recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración. En algunas modalidades, los métodos comprenden aumentar al menos 7 de los 8 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento en al menos 20.000/ $\mu$ l con relación al recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración.

En algunas modalidades, los métodos comprenden aumentar al menos 2 de los 6 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento en al menos 20.000/ $\mu$ l con relación al recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración. En algunas modalidades, los métodos comprenden aumentar al menos 3 de los 6 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento en al menos 20.000/ $\mu$ l con relación a un recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración. En algunas modalidades, los métodos comprenden aumentar al menos 4 de los 6 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento en al menos 20.000/ $\mu$ l con relación al recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración. En algunas modalidades, los métodos comprenden aumentar al menos 5 de los 6 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento en al menos 20.000/ $\mu$ l con relación al recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración.

En algunas modalidades, el recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración es un promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del

paciente humano antes del inicio del período de tratamiento y el recuento de plaquetas del paciente humano el primer día del período de tratamiento. En algunas modalidades, el recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración es un promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del paciente humano antes del inicio del período de tratamiento, en donde los dos recuentos se miden con no menos de 7 días de diferencia, y el recuento de plaquetas del paciente humano el primer día del período de tratamiento. En algunas modalidades, el recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración es un promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del paciente humano antes del inicio del período de tratamiento, en donde los dos recuentos se miden con no menos de 7 días de diferencia en los 15 días anteriores al inicio del período de tratamiento, y el recuento de plaquetas del paciente humano el primer día del período de tratamiento.

En algunas modalidades, los recuentos de plaquetas consecutivos se miden con al menos 5 días de diferencia.

En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 8 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 28 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 84 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 168 días.

En algunas modalidades, el período de tratamiento es de al menos 8 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de al menos 28 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de al menos 84 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de al menos 168 días.

En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 8 días a 28 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 8 días a 84 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 8 días a 168 días. En algunas modalidades,

el período de tratamiento es de 28 días a 84 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 28 días a 168 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 84 días a 168 días.

En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar al paciente humano 400 mg de al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables una vez al día o dos veces al día. En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar al paciente humano 400 mg de al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables una vez al día. En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar al paciente humano 400 mg de al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables dos veces al día.

En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar al paciente humano 300 mg de al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables dos veces al día.

En algunas modalidades, el paciente humano tiene TCI primaria. En algunas modalidades, el paciente humano tiene TCI secundaria. En algunas modalidades, el paciente humano tiene TCI crónica. En algunas modalidades, el paciente humano tiene TCI recurrente. En algunas modalidades, el paciente humano tiene TCI refractaria.

En algunas modalidades, el paciente humano tiene al menos una característica previa al inicio del período de tratamiento elegida entre:

- una edad de 18 años a 80 años;
- no existen opciones terapéuticas disponibles y aprobadas;
- un recuento de plaquetas inferior a 30.000/ $\mu$ L;
- una duración de TCI de al menos un mes;
- un historial de haber tomado al menos una terapia previa para la TCI; y

esplenectomía.

En algunas modalidades, el al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables se administra como monoterapia.

En algunas modalidades, el al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables se administra combinado con al menos una terapia concomitante para la TCI.

También se divulgan en el presente documento métodos para lograr al menos un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ L y aumentar al menos un recuento de plaquetas en al menos 20.000/ $\mu$ L en un paciente humano con trombocitopenia inmunitaria (TCI) que comprende administrar al paciente humano una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidino-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (PRN1008) y sus sales farmacéuticamente aceptables una vez al día o dos veces al día durante un período de tratamiento.

En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr al menos 2 recuentos de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ L. En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr al menos 2 recuentos de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ L sin necesidad de medicación de rescate.

En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr al menos 2 recuentos de plaquetas consecutivos de al menos 50.000/ $\mu$ L. En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr al menos 2 recuentos de plaquetas consecutivos de al menos 50.000/ $\mu$ L sin necesidad de medicación de rescate.

En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ L en al menos 30% de los recuentos de plaquetas medidos durante el período de tratamiento. En algunas modalidades, los métodos

comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ L en al menos 35% de los recuentos de plaquetas medidos durante el período de tratamiento. En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ L en al menos 40% de los recuentos de plaquetas medidos durante el período de tratamiento. En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ L en al menos 45% de los recuentos de plaquetas medidos durante el período de tratamiento. En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ L en al menos 50% de los recuentos de plaquetas medidos durante el período de tratamiento. En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ L en al menos 55% de los recuentos de plaquetas medidos durante el período de tratamiento. En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ L en al menos 60% de los recuentos de plaquetas medidos durante el período de tratamiento. En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ L en al menos 65% de los recuentos de plaquetas medidos durante el período de tratamiento. En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ L en al menos 70% de los recuentos de plaquetas medidos durante el período de tratamiento.

En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ L en al menos 2 de los 8 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento. En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ L en al menos 3 de los 8 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento. En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al

menos 50.000/ $\mu$ l en al menos 4 de los 8 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento. En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ l en al menos 5 de los 8 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento. En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ l en al menos 6 de los 8 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento. En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ l en al menos 7 de los 8 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento.

En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ L en al menos 2 de los 6 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento. En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ l en al menos 3 de los 6 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento. En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ L en al menos 4 de los 6 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento. En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ l en al menos 5 de los 6 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento.

En algunas modalidades, los recuentos de plaquetas consecutivos se miden con al menos 5 días de diferencia.

En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 8 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 28 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 84 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 168 días.

En algunas modalidades, el período de tratamiento es de al menos 8 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de al menos 28 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de al menos 84 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de al menos 168 días.

En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 8 días a 28 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 8 días a 84 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 8 días a 168 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 28 días a 84 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 28 días a 168 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 84 días a 168 días.

En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar al paciente humano 400 mg de al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables una vez al día o dos veces al día. En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar al paciente humano 400 mg de al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables una vez al día. En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar al paciente humano 400 mg de al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables dos veces al día.

En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar al paciente humano 300 mg de al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables dos veces al día.

En algunas modalidades, el paciente humano tiene TCI primaria. En algunas modalidades, el paciente humano tiene TCI secundaria. En algunas modalidades, el paciente humano tiene TCI crónica. En algunas modalidades, el paciente humano tiene TCI recurrente. En algunas modalidades, el paciente humano tiene TCI refractaria.

En algunas modalidades, el paciente humano tiene al menos una característica previa al inicio del período de tratamiento elegida entre:

- una edad de 18 años a 80 años;
- no existen opciones terapéuticas disponibles y aprobadas;
- un recuento de plaquetas inferior a 30.000/ $\mu$ L;
- una duración de TCI de al menos un mes;
- un historial de haber tomado al menos una terapia previa para la TCI; y
- esplenectomía.

En algunas modalidades, el al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables se administra como monoterapia.

En algunas modalidades, el al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables se administra combinado con al menos una terapia concomitante para la TCI.

También se divulgan en el presente documento métodos para lograr un recuento de plaquetas de al menos 30.000/ $\mu$ L en un paciente humano con trombocitopenia inmunitaria (TCI) que comprende administrar al paciente humano una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidino-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (PRN1008) y sus sales farmacéuticamente aceptables una vez al día o dos veces al día durante un período de tratamiento.

En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 8 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 28 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 84 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 168 días.

En algunas modalidades, el período de tratamiento es de al menos 8 días. En

algunas modalidades, el período de tratamiento es de al menos 28 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de al menos 84 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de al menos 168 días.

En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 8 días a 28 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 8 días a 84 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 8 días a 168 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 28 días a 84 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 28 días a 168 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 84 días a 168 días.

En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar al paciente humano 400 mg de al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables una vez al día o dos veces al día. En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar al paciente humano 400 mg de al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables una vez al día. En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar al paciente humano 400 mg de al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables dos veces al día.

En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar al paciente humano 300 mg de al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables dos veces al día.

En algunas modalidades, el paciente humano tiene TCI primaria. En algunas modalidades, el paciente humano tiene TCI secundaria. En algunas modalidades, el paciente humano tiene TCI crónica. En algunas modalidades, el paciente humano tiene TCI recurrente. En algunas modalidades, el paciente humano tiene TCI refractaria.

En algunas modalidades, el paciente humano tiene al menos una característica

previa al inicio del período de tratamiento elegida entre:

- una edad de 18 años a 80 años;
- no existen opciones terapéuticas disponibles y aprobadas;
- un recuento de plaquetas inferior a 30.000/ $\mu$ L;
- una duración de TCI de al menos un mes;
- un historial de haber tomado al menos una terapia previa para la TCI; y
- esplenectomía.

En algunas modalidades, el al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables se administra como monoterapia.

En algunas modalidades, el al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables se administra combinado con al menos una terapia concomitante para la TCI.

#### **Modalidades Ilustrativas 1:**

Sin limitación, algunas modalidades de la divulgación incluyen:

1. Un método para tratar la trombocitopenia inmunitaria (TCI) en un paciente humano que lo necesite, que comprende administrar al paciente humano una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-Fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidino-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazina -1-il]pent-2-enonitrilo (PRN1008) y sus sales farmacéuticamente aceptables una vez al día o dos veces al día durante un período de tratamiento, en donde el paciente humano tiene al menos una característica elegida entre:

un recuento en plasma promedio de 3.000/ $\mu$ L a 33.000/ $\mu$ L para un recuento de plaquetas más reciente antes del inicio del período de tratamiento, un segundo recuento de plaquetas más reciente antes del inicio del período de tratamiento y un recuento de plaquetas el primer día del período de tratamiento;

un historial de haber tomado al menos 4 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento; y

esplenectomía antes del inicio del período de tratamiento.

2. Un método para aumentar el recuento de plaquetas en un paciente humano con trombocitopenia inmunitaria (TCI) que comprende administrar al paciente humano una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidino-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (PRN1008) y sus sales farmacéuticamente aceptables una vez al día o dos veces al día durante un período de tratamiento, en donde el paciente humano tiene al menos una característica elegida entre:

un recuento en plasma promedio de 3.000/ $\mu$ L a 33.000/ $\mu$ L para un recuento de plaquetas más reciente antes del inicio del período de tratamiento, un segundo recuento de plaquetas más reciente antes del inicio del período de tratamiento y un recuento de plaquetas el primer día del período de tratamiento;

un historial de haber tomado al menos 4 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento; y

esplenectomía antes del inicio del período de tratamiento.

3. El método según la Modalidad 2, en donde el aumento del recuento de plaquetas comprende el aumento del recuento de plaquetas en al menos 20.000/ $\mu$ L con relación al recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración.

4. El método según la Modalidad 2 o 3, en donde el aumento del recuento de plaquetas comprende el aumento de al menos 50% de los recuentos de plaquetas medidos durante el período de tratamiento en al menos 20.000/ $\mu$ L con relación a un recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración.

5. El método según cualquiera de las Modalidades 2-4, en donde el aumento del recuento de plaquetas comprende el aumento de al menos 2 recuentos de plaquetas consecutivos con relación a un recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración.

6. El método según cualquiera de las Modalidades 3-5, en donde el recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración es un promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del paciente humano antes del inicio del período de tratamiento y el recuento de plaquetas del paciente humano el primer día del período de tratamiento.

7. Un método para obtener un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ L en un paciente humano con trombocitopenia inmunitaria (TCI) que comprende administrar al paciente humano una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidino-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (PRN1008) y sus sales farmacéuticamente aceptables una vez al día o dos veces al día durante un período de tratamiento, en donde el paciente humano tiene al menos una característica elegida entre:

un recuento en plasma promedio de 3.000/ $\mu$ L a 33.000/ $\mu$ L para un recuento de plaquetas más reciente antes del inicio del período de tratamiento, un segundo recuento de plaquetas más reciente antes del inicio del período de tratamiento y un recuento de plaquetas el primer día del período de tratamiento;

un historial de haber tomado al menos 4 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento; y

esplenectomía antes del inicio del período de tratamiento.

8. El método según la Modalidad 7, en donde la obtención de un recuento

de plaquetas comprende la obtención de al menos 2 recuentos de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ L.

9. El método según la Modalidad 7 u 8, en donde la obtención de un recuento de plaquetas comprende la obtención de al menos 2 recuentos de plaquetas consecutivos de al menos 50.000/ $\mu$ L.

10. El método según cualquiera de las Modalidades 7-9, en donde la obtención de un recuento de plaquetas comprende la obtención de un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ L en al menos 50% de los recuentos de plaquetas medidos durante el período de tratamiento.

11. El método según cualquiera de las Modalidades 7-10, en donde la obtención de un recuento de plaquetas comprende la obtención de un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ L en al menos 4 de los 8 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento.

12. El método según cualquiera de las Modalidades 7-11, en donde la obtención de un recuento de plaquetas comprende la obtención de un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ L en al menos 4 de los 6 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento.

13. Un método para lograr al menos un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ L y aumentar al menos un recuento de plaquetas en al menos 20.000/ $\mu$ L en un paciente humano con trombocitopenia inmunitaria (TCI) que comprende administrar al paciente humano una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidino-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (PRN1008) y sus sales farmacéuticamente aceptables una vez al día o dos veces al día durante un período de tratamiento, en donde el paciente humano tiene al menos una

característica elegida de:

un recuento en plasma promedio de 3.000/ $\mu$ L a 33.000/ $\mu$ L para un recuento de plaquetas más reciente antes del inicio del período de tratamiento, un segundo recuento de plaquetas más reciente antes del inicio del período de tratamiento y un recuento de plaquetas el primer día del período de tratamiento;

un historial de haber tomado al menos 4 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento; y

esplenectomía antes del inicio del período de tratamiento.

14. El método según la Modalidad 13, en donde la obtención de un recuento de plaquetas comprende la obtención de al menos 2 recuentos de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ L.

15. El método según la Modalidad 13 ó 14, en donde la obtención de un recuento de plaquetas comprende la obtención de al menos 2 recuentos de plaquetas consecutivos de al menos 50.000/ $\mu$ L.

16. El método según cualquiera de las Modalidades 13-15, en donde la obtención de un recuento de plaquetas comprende la obtención de un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ L en al menos 50% de los recuentos de plaquetas medidos durante el período de tratamiento.

17. El método según cualquiera de las Modalidades 13-16, en donde la obtención de un recuento de plaquetas comprende la obtención de un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ L en al menos 4 de los 8 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento.

18. El método según cualquiera de las Modalidades 13-17, en donde la obtención de un recuento de plaquetas comprende la obtención de un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ L en al menos 4 de los 6 recuentos de plaquetas finales

medidos durante el período de tratamiento.

19. El método según cualquiera de las Modalidades 13-18, en donde la obtención de un recuento de plaquetas comprende el aumento de al menos 50% de los recuentos de plaquetas medidos durante el período de tratamiento en al menos 20.000/ $\mu$ L con relación a un recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración.

20. El método según la Modalidad 19, en donde el recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración es un promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del paciente humano antes del inicio del período de tratamiento y el recuento de plaquetas del paciente humano el primer día del período de tratamiento.

21. Un método para lograr un recuento de plaquetas de al menos 30.000/ $\mu$ L en un paciente humano con trombocitopenia inmunitaria (TCI) que comprende administrar al paciente humano una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidino-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (PRN1008) y sus sales farmacéuticamente aceptables una vez al día o dos veces al día durante un período de tratamiento, en donde el paciente humano tiene al menos una característica elegida entre:

un recuento en plasma promedio de 3.000/ $\mu$ L a 33.000/ $\mu$ L para un recuento de plaquetas más reciente antes del inicio del período de tratamiento, un segundo recuento de plaquetas más reciente antes del inicio del período de tratamiento y un recuento de plaquetas el primer día del período de tratamiento;

un historial de haber tomado al menos 4 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento; y

esplenectomía antes del inicio del período de tratamiento.

22. El método según la Modalidad 21, en donde la obtención de un recuento

de plaquetas comprende la obtención de un recuento de plaquetas de al menos 30.000/ $\mu$ l en al menos 50% de los recuentos de plaquetas medidos durante el período de tratamiento.

23. El método según la Modalidad 21 o 22, en donde la obtención de un recuento de plaquetas comprende la obtención de un recuento de plaquetas de al menos 30.000/ $\mu$ l en al menos 75% de los recuentos de plaquetas medidos durante el período de tratamiento.

24. El método según cualquiera de las Modalidades 1-23, en donde se miden recuentos de plaquetas consecutivos con al menos 5 días de diferencia.

25. El método según cualquiera de las Modalidades 1-24, en donde el paciente humano tiene un recuento en plasma promedio de 3.000/ $\mu$ L a 33.000/ $\mu$ L para el recuento de plaquetas más reciente antes del inicio del período de tratamiento, el segundo recuento de plaquetas más reciente antes del inicio del período de tratamiento, y el recuento de plaquetas el primer día del período de tratamiento.

26. El método según cualquiera de las Modalidades 1-24, en donde el paciente humano tiene un recuento en plasma promedio de 3.000/ $\mu$ L a 15.000/ $\mu$ L para el recuento de plaquetas más reciente antes del inicio del período de tratamiento, el segundo recuento de plaquetas más reciente antes del inicio del período de tratamiento, y el recuento de plaquetas el primer día del período de tratamiento.

27. El método según cualquiera de las Modalidades 1-26, en donde el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos 4 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento.

28. El método según cualquiera de las Modalidades 1-27, en donde el paciente humano se sometió a una esplenectomía antes del inicio del período de tratamiento.

29. El método según cualquiera de las Modalidades 1-28, en donde el paciente humano tiene TCI primaria.

30. El método según cualquiera de las Modalidades 1-28, en donde el paciente humano tiene TCI secundaria.

31. El método según cualquiera de las Modalidades 1-28, en donde el paciente humano tiene TCI crónica.

32. El método según cualquiera de las Modalidades 1-28, en donde el paciente humano tiene TCI recurrente.

33. El método según cualquiera de las Modalidades 1-32, en donde el paciente humano tiene TCI refractaria.

34. El método según cualquiera de las Modalidades 1-33, en donde el paciente humano no tiene opciones terapéuticas disponibles y aprobadas.

35. El método según cualquiera de las Modalidades 1-34, en donde el paciente humano tiene un recuento de plaquetas de menos de 30.000/ $\mu$ l antes del inicio del período de tratamiento.

36. El método según cualquiera de las Modalidades 1-35, en donde el paciente humano tiene 2 recuentos de plaquetas de menos de 30.000/ $\mu$ l antes del inicio del período de tratamiento.

37. El método según cualquiera de las Modalidades 1-36, en donde el paciente humano tiene 2 recuentos de plaquetas de menos de 30.000/ $\mu$ L antes del inicio del período de tratamiento, en donde los 2 recuentos se miden con no menos de 7 días de diferencia en los 15 días previos al inicio del período de tratamiento.

38. El método según cualquiera de las Modalidades 1-37, en donde las al menos 4 terapias previas para la TCI se eligen entre corticosteroides, agonistas del receptor de trombopoyetina, inmunoglobulina intravenosa, inmunoglobulina anti-D y

rituximab.

39. El método según cualquiera de las Modalidades 1-38, en donde el período de tratamiento es de al menos 8 días.

40. El método según cualquiera de las Modalidades 1-38, en donde el período de tratamiento es de al menos 28 días.

41. El método según cualquiera de las Modalidades 1-38, en donde el período de tratamiento es de al menos 84 días.

42. El método según cualquiera de las Modalidades 1-38, en donde el período de tratamiento es de al menos 168 días.

43. El método según cualquiera de las Modalidades 1-42, que comprende administrar al paciente humano 400 mg de al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables una vez al día o dos veces al día.

44. El método según cualquiera de las Modalidades 1-43, que comprende administrar al paciente humano 400 mg de al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables una vez al día.

45. El método según cualquiera de las Modalidades 1-43, que comprende administrar al paciente humano 400 mg de al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables dos veces al día.

46. El método según cualquiera de las Modalidades 1-42, que comprende administrar al paciente humano 300 mg de al menos un compuesto elegido de PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables dos veces al día.

47. El método según cualquiera de las Modalidades 1-46, en donde el al menos un compuesto se administra como monoterapia.

48. El método según cualquiera de las Modalidades 1-46, en donde el al menos un compuesto se administra combinado con al menos una terapia concomitante

para la TCI.

49. El método según la Modalidad 48, en donde la al menos una terapia concomitante para la TCI se elige entre corticosteroides y agonistas del receptor de trombopoyetina.

50. El método según la Modalidad 48 ó 49, en donde la al menos una terapia concomitante para la TCI se elige entre corticosteroides, eltrombopag y romiplostim.

51. El método según cualquiera de las Modalidades 1-50, en donde el al menos un compuesto comprende al menos un compuesto elegido entre el isómero (E) de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidino-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo y sus sales farmacéuticamente aceptables.

52. El método según cualquiera de las Modalidades 1-50, en donde el al menos un compuesto comprende al menos un compuesto elegido entre el isómero (Z) de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidino-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo y sus sales farmacéuticamente aceptables.

53. El método según cualquiera de las Modalidades 1-50, en donde el al menos un compuesto comprende una mezcla de isómeros (E) y (Z) de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidino-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores.

54. El método según cualquiera de las Modalidades 1-53, en donde el al menos un compuesto se administra por vía oral al paciente humano.

55. El método según cualquiera de las Modalidades 1-54, en donde el al menos un compuesto se administra al paciente humano en forma de al menos un

comprimido.

56. El método según cualquiera de las Modalidades 1-55, en donde el al menos un compuesto se administra con un vaso de agua.

57. El método según cualquiera de las Modalidades 1-56, en donde el al menos un compuesto se administra con alimentos.

58. El método según cualquiera de las Modalidades 1-56, en donde el al menos un compuesto se administra sin alimentos.

### **Modalidades Ilustrativas 2:**

Sin limitación, algunas modalidades de la divulgación incluyen:

1. Un método para tratar la trombocitopenia inmunitaria en un paciente humano que comprende:

administrar al paciente una dosis elegida entre 400 mg una vez al día (QD), 300 mg dos veces al día (BID) y 400 mg BID de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidino-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (PRN1008).

2. El método según la Modalidad 1, en donde PRN1008 comprende una mezcla de isómeros (E) y (Z) de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidino-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo.

3. El método según la Modalidad 1, en donde PRN1008 se formula como una composición farmacéutica.

4. El método según la Modalidad 3, en donde la composición farmacéutica comprende uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables.

5. El método según la Modalidad 4, en donde la composición farmacéutica comprende celulosa microcristalina, crospovidona y estearilfumarato de sodio con un

recubrimiento de película.

6. El método según la Modalidad 1, que comprende adicionalmente repetir la administración de PRN1008 al paciente durante un período de tratamiento.

7. El método según la Modalidad 1, en donde la dosis es de 400 mg BID de PRN1008.

8. El método según la Modalidad 1, en donde al paciente se le administra una dosis inicial de 400 mg QD de PRN1008, y después de 28 días, la dosis se aumenta a una dosis mayor de 300 mg BID o 400 mg BID de PRN1008.

9. El método según la Modalidad 1, en donde al paciente se le administra una dosis inicial de 300 mg BID de PRN1008, y después de 28 días, la dosis se aumenta a 400 mg BID de PRN1008.

10. El método según la Modalidad 6, en donde el período de tratamiento es durante un período de hasta 168 días.

11. El método según la Modalidad 6, en donde el período de tratamiento oscila de 28 días a 168 días.

12. El método según la Modalidad 6, en donde el período de tratamiento es de un mínimo de 8 días.

13. El método según la Modalidad 6, en donde el período de tratamiento oscila entre 8 días y 28 días.

14. El método según la Modalidad 1, en donde antes de la administración, el recuento de plaquetas del paciente es inferior a 30.000/ $\mu$ L durante dos o más recuentos de plaquetas consecutivos.

15. El método según la Modalidad 1, en donde después de la administración durante un período de tratamiento, el paciente obtiene dos o más recuentos de plaquetas consecutivos, separados por al menos 5 días, de  $\geq 50.000/\mu$ L.

16. El método según la Modalidad 15, en donde el período de tratamiento oscila de 28 días a 168 días.

17. El método según la Modalidad 6, en donde después de la administración durante un período de tratamiento, el paciente tiene una respuesta estable de un recuento de plaquetas mayor o igual a 50.000/ $\mu$ l durante el período de tratamiento y un aumento del recuento de plaquetas de  $\geq 20.000/\mu$ l. desde el momento inicial.

18. El método según la Modalidad 15, en donde el paciente tiene un inicio rápido de respuesta en el plazo de una a dos semanas (7-14 días) que corresponde a un aumento del recuento de plaquetas de aproximadamente 50.000/ $\mu$ L a 100.000/ $\mu$ L.

19. El método según la Modalidad 15, en donde el paciente tiene un inicio rápido de respuesta en el plazo de una a dos semanas (7-14 días) correspondiente a un aumento del recuento de plaquetas de 60.000/ $\mu$ L a 90.000/ $\mu$ L

20. El método según la Modalidad 16, en donde el inicio rápido de la respuesta se produce en el plazo de 1 semana (7 días).

21. El método según la Modalidad 16, en donde al paciente se le administra una dosis inicial de 300 mg BID o 400 mg BID de PRN1008.

22. El método según la Modalidad 1, en donde antes de la administración, el paciente tiene trombocitopenia idiopática recurrente o refractaria, que es primaria o secundaria a otras enfermedades que afectan al paciente.

23. El método según la Modalidad 1, en donde el paciente tiene TCI secundaria.

24. El método según la Modalidad 21, en donde al paciente se le administra una dosis de 400 mg BID.

25. El método según la Modalidad 1, en donde el paciente también está tomando uno o más medicamentos concomitantes.

26. El método según la Modalidad 25, en donde los uno o más medicamentos concomitantes se eligen entre corticosteroides, eltrombopag y romiplostim.

27. Un método para tratar la trombocitopenia inmunitaria en un paciente humano que comprende:

administrar al paciente una dosis elegida entre 400 mg una vez al día (QD), 300 mg dos veces al día (BID) y 400 mg BID de 2-[(3R)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidino-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (PRN1008), en donde antes de la administración, el recuento de plaquetas del paciente es inferior a 30.000/ $\mu$ L durante dos o más recuentos de plaquetas consecutivos, y en donde después de la administración, el paciente tiene una respuesta estable de un recuento de plaquetas mayor o igual a 50.000/ $\mu$ L durante el período de tratamiento.

28. El método según la Modalidad 27, en donde la dosis es de 400 mg BID de PRN1008.

29. Un método para tratar la trombocitopenia inmunitaria en un paciente humano que comprende:

administrar al paciente una dosis elegida entre 400 mg una vez al día (QD), 300 mg dos veces al día (BID) y 400 mg BID de 2-[(3R)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidino-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (PRN1008), en donde antes de la administración, el recuento de plaquetas del paciente es inferior a 30.000/ $\mu$ L para dos o más recuentos de plaquetas consecutivos, y después de la administración durante un período de tratamiento, el paciente obtiene dos o más recuentos de plaquetas consecutivos, separados por al menos 5 días, de  $\geq$  50.000/ $\mu$ L y un aumento del recuento de plaquetas de  $\geq$  20.000/ $\mu$ L desde el momento inicial.

30. El método según la Modalidad 29, en donde la dosis es de 400 mg BID de PRN1008.

### **BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS**

LA FIG. 1A ilustra el mecanismo de unión covalente reversible de PRN1008, que permite una actividad clínica optimizada con una exposición mínima al fármaco y beneficios asociados con la reversibilidad.

LA FIG. 1B representa la exposición a PK (ng/mL) y el % de inhibición de BTK durante 25 h para PRN1008.

LA FIG. 2 representa las reglas de aumento de dosis para la parte de búsqueda de dosis de un estudio de fase 1/2 de búsqueda de dosis abierto y adaptativo que investiga PRN1008 en pacientes con TCI.

LA FIG. 3A representa los efectos de PRN1008 1  $\mu$ M sobre la función plaquetaria evaluada in vitro en plaquetas sanguíneas de voluntarios sanos normales utilizando un panel normalizado de agonistas plaquetarios.

LA FIG. 3B representa los efectos de PRN1008 1  $\mu$ M sobre la función plaquetaria evaluada in vitro en plaquetas sanguíneas de pacientes con TCI utilizando un panel normalizado de agonistas plaquetarios.

LA FIG. 4 representa los efectos de ibrutinib 1  $\mu$ M sobre la función plaquetaria evaluada in vitro en plaquetas sanguíneas de voluntarios sanos normales utilizando un panel normalizado de agonistas plaquetarios.

LA FIG. 5 representa la respuesta del recuento de plaquetas a lo largo del tiempo para un paciente con TCI secundaria inscrito en un estudio de fase 1/2 que investiga PRN1008 en pacientes con TCI.

LA FIG. 6 representa la respuesta del recuento de plaquetas a lo largo del tiempo para los pacientes del estudio de búsqueda de dosis de TCI de fase 1/2 que comenzaron

con una dosis inicial baja de PRN1008 (dosificación QD) (n = 10) (corte de datos: 13 de noviembre de 2019).

LA FIG. 7 representa la respuesta del recuento de plaquetas a lo largo del tiempo para los pacientes del estudio de búsqueda de dosis de TCI de fase 1/2 que comenzaron con una dosis inicial alta de PRN1008 (dosificación BID) (n = 21) (corte de datos: 13 de noviembre de 2019).

LA FIG. 8 representa las estadísticas resumidas de la respuesta plaquetaria en pacientes con TCI en fase 1/2 (corte de datos: 13 de noviembre de 2019).

LA FIG. 9 representa la respuesta del recuento de plaquetas a lo largo del tiempo para pacientes con TCI de fase 1/2 que comenzaron con 400 mg de PRN1008 bid (n = 32) (corte de datos: 22 de abril de 2020).

LA FIG. 10 representa las estadísticas resumidas de la respuesta plaquetaria en pacientes con TCI en fase 1/2 (corte de datos: 22 de abril de 2020).

**Definiciones:**

A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos utilizados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones se definen para los fines de esta Solicitud y tienen los siguientes significados. Todos los términos técnicos y científicos no definidos utilizados en esta Solicitud tienen el significado comúnmente entendido por un experto normal en la técnica a la que pertenece esta divulgación.

Como se emplea en el presente documento, "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 menos que se indique lo contrario. Como tales, los términos "un" (o "uno"), "uno o más" y "al menos uno" se pueden utilizar indistintamente en el presente documento.

Como se emplea en el presente documento, el término "aproximadamente" se

emplea en el presente documento para significar de manera aproximada, en la región de, prácticamente o alrededor de. Cuando el término "aproximadamente" se utiliza junto con un rango numérico, modifica ese rango al extender los límites por encima y por debajo de los valores numéricos establecidos. En general, el término "aproximadamente" se utiliza en el presente documento para modificar un valor numérico por encima y por debajo del valor establecido en una variación de 5%. Con respecto a los valores específicos, se debe entender que los valores específicos descritos en el presente documento para las poblaciones de sujetos (p. ej., el sujeto del ensayo clínico descrito) representan la mediana, la media o números estadísticos, a menos que se indique lo contrario. En consecuencia, los aspectos de la presente divulgación que requieren un valor particular en un sujeto están respaldados en el presente documento por datos de población en los que el valor relevante se evalúa como una delimitación significativa en la población en cuestión.

Como se emplea en el presente documento, el término "ingrediente farmacéutico activo" o "agente terapéutico" ("IFA") se refiere a un compuesto biológicamente activo.

Como se emplea en el presente documento, los términos "administrar", "administrando" o "administración" se refieren en el presente documento a proporcionar, dar, dosificar y/o recetar por un profesional de la salud o un agente autorizado y/o poner, tomar o consumir por el paciente o la propia persona. Por ejemplo, "administración" de un IFA a un paciente se refiere a cualquier ruta (p. ej., suministro oral) de introducción o suministro del IFA al paciente. La administración incluye la autoadministración y la administración por otra persona.

Como se emplea en el presente documento, "BID" y "bid" se utilizan indistintamente para referirse a dos veces al día.

Como se emplea en el presente documento, "trombocitopenia inmunitaria" (TCI)

abarca o al menos también se refiere a otros términos comúnmente utilizados tales como trombocitopenia idiopática y púrpura trombocitopénica idiopática. Existen dos tipos principales de TCI: corta (aguda) y crónica (largo plazo). La TCI aguda suele durar menos de seis meses, mientras que la TCI crónica puede durar seis meses o más. La TCI afecta a múltiples grupos de edad y se puede observar en niños, adolescentes y adultos.

Como se emplea en el presente documento, el término "combinado 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, a la vez que, o subsiguientes uno al otro durante un período de tratamiento. A menos que se especifique lo contrario, los dos o más compuestos, agentes o ingredientes farmacéuticos activos se pueden administrar en diferentes horarios durante el período de tratamiento, tal como, p. ej., con uno o más compuestos, agentes o ingredientes farmacéuticos activos que se administran una vez al día y uno o más compuestos, agentes o ingredientes farmacéuticos activos que se administran dos veces al día.

Como se emplea en el presente documento, 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 se puede administrar 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 basándose en el peso de base libre. Por ejemplo, "400 mg de al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables" incluye 400 mg de PRN1008 y una concentración de una o más sales farmacéuticamente aceptables de PRN1008 equivalente a 400 mg de

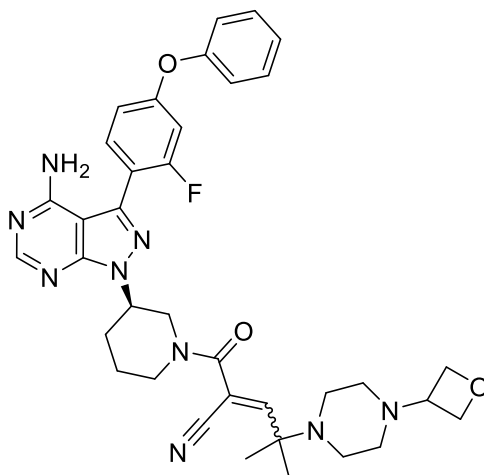
PRN1008.

Como se emplea en el presente documento, un "portador o excipiente farmacéuticamente aceptables" significa un portador o un excipiente que son útiles en la preparación de una composición farmacéutica que es generalmente segura, y no indeseable biológicamente ni de otro modo, tal como, p. ej., un portador o un excipiente que es aceptable para uso farmacéutico en mamíferos.

Como se emplea en el presente documento, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una forma de sal, p. ej., una sal de adición de ácido, de un agente farmacéutico activo que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del IFA a partir del cual se prepara la sal. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica e incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos y orgánicos adecuados. Tales sales incluyen, pero no se limitan a, sales formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares; o formado con ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico y similares. S. M. Berge et al. describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19.

Como se emplean en el presente documento, los términos "PRN1008", "rilzabrutinib", "(R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-piperidino-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo" y "2-[(3R)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidino-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetano-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo" se utilizan indistintamente para

referirse a un compuesto que tiene la estructura:



Una dosis de PRN1008 puede contener el enantiómero (S) correspondiente como impureza en menos de aproximadamente 5% en peso, tal como, p. ej., como impureza en menos de aproximadamente 1% en peso. De manera similar, una dosis del isómero (E) de PRN1008 puede contener el isómero (Z) correspondiente como impureza en menos de aproximadamente 1% en peso; una dosis del isómero (Z) de PRN1008 puede contener el isómero (E) correspondiente como impureza en menos de aproximadamente 1% en peso. Cuando PRN1008 se indica como una mezcla de isómeros (E) y (Z) de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxy-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidino-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo, significa que la cantidad de isómero (E) o (Z) en la mezcla es superior a aproximadamente 1% en peso. En algunas modalidades, la razón molar de isómero (E) a (Z) es 9:1. PRN1008 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables también se puede denominar "fármaco", "agente activo", "agente terapéuticamente activo" o "IFA".

Como se emplea en el presente documento, "QD" y "qd" se utilizan indistintamente para referirse a una vez al día.

Como se emplea en el presente documento, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la de un compuesto que produce el efecto deseado

para el que se administra (p. ej., mejora en la TCI o un síntoma de la TCI, o disminución de la gravedad de la TCI o un síntoma de la TCI). La cantidad exacta de una dosis eficaz dependerá del propósito del tratamiento y un experto en la técnica podrá determinarla utilizando mecanismos conocidos (véase, p. ej., Lloyd (1999) *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding*).

Como se emplea en el presente documento, los términos "tratar", "tratando" o "tratamiento", cuando se emplean con relación a un trastorno o afección, incluyen cualquier efecto, p. ej., disminución, reducción, modulación, mejora o eliminación, que da como resultado la mejora del trastorno o afección. Las mejoras o la disminución de la gravedad de cualquier síntoma del trastorno o afección se pueden evaluar fácilmente de acuerdo con métodos y mecanismos convencionales conocidos en la técnica.

Algunas modalidades de la presente divulgación se refieren a métodos para tratar la trombocitopenia inmunitaria (TCI) en un paciente humano que lo necesite, que comprenden administrar al paciente humano una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidino-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetano-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (PRN1008) y sus sales farmacéuticamente aceptables una vez al día o dos veces al día durante un período de tratamiento.

En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 8 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 28 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 84 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 168 días.

En algunas modalidades, el período de tratamiento es de al menos 8 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de al menos 28 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de al menos 84 días. En algunas modalidades,

el período de tratamiento es de al menos 168 días.

En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 8 días a 28 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 8 días a 84 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 8 días a 168 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 28 días a 84 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 28 días a 168 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 84 días a 168 días.

En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar al paciente humano 400 mg de al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables una vez al día o dos veces al día. En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar al paciente humano 400 mg de al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables una vez al día. En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar al paciente humano 400 mg de al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables dos veces al día.

En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar al paciente humano 300 mg de al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables dos veces al día.

En algunas modalidades, los métodos comprenden el tratamiento de la TCI primaria. En algunas modalidades, los métodos comprenden el tratamiento de la TCI secundaria. En algunas modalidades, los métodos comprenden el tratamiento de la TCI crónica. En algunas modalidades, los métodos comprenden el tratamiento de la TCI recurrente. En algunas modalidades, los métodos comprenden el tratamiento de la TCI refractaria.

En algunas modalidades, el paciente humano tiene al menos una característica

previa al inicio del período de tratamiento elegida entre:

- una edad de 18 años a 80 años;
- no existen opciones terapéuticas disponibles y aprobadas;
- un recuento de plaquetas inferior a 30.000/ $\mu$ L;
- una duración de TCI de al menos un mes;
- un historial de haber tomado al menos una terapia previa para la TCI; y
- esplenectomía.

En algunas modalidades, el paciente humano tiene al menos 2 características previas al inicio del período de tratamiento elegidas entre:

- una edad de 18 años a 80 años;
- no existen opciones terapéuticas disponibles y aprobadas;
- un recuento de plaquetas inferior a 30.000/ $\mu$ L;
- una duración de TCI de al menos un mes;
- un historial de haber tomado al menos una terapia previa para la TCI; y
- esplenectomía.

En algunas modalidades, el paciente humano tiene al menos 3 características previas al inicio del período de tratamiento elegidas entre:

- una edad de 18 años a 80 años;
- no existen opciones terapéuticas disponibles y aprobadas;
- un recuento de plaquetas inferior a 30.000/ $\mu$ L;
- una duración de TCI de al menos un mes;
- un historial de haber tomado al menos una terapia previa para la TCI; y
- esplenectomía.

En algunas modalidades, el paciente humano tiene al menos 4 características previas al inicio del período de tratamiento elegidas entre:

una edad de 18 años a 80 años;  
 no existen opciones terapéuticas disponibles y aprobadas;  
 un recuento de plaquetas inferior a 30.000/ $\mu$ L;  
 una duración de TCI de al menos un mes;  
 un historial de haber tomado al menos una terapia previa para la TCI; y  
 esplenectomía.

En algunas modalidades, el paciente humano tiene al menos 5 características previas al inicio del período de tratamiento elegidas entre:

una edad de 18 años a 80 años;  
 no existen opciones terapéuticas disponibles y aprobadas;  
 un recuento de plaquetas inferior a 30.000/ $\mu$ L;  
 una duración de TCI de al menos un mes;  
 un historial de haber tomado al menos una terapia previa para la TCI; y  
 esplenectomía.

En algunas modalidades, el paciente humano tiene todas las siguientes características previas al inicio del período de tratamiento:

una edad de 18 años a 80 años;  
 no existen opciones terapéuticas disponibles y aprobadas;  
 un recuento de plaquetas inferior a 30.000/ $\mu$ L;  
 una duración de TCI de al menos un mes;  
 un historial de haber tomado al menos una terapia previa para la TCI; y  
 esplenectomía.

En algunas modalidades, el paciente humano tiene entre 21 y 74 años antes del inicio del período de tratamiento.

En algunas modalidades, el paciente humano tiene 2 recuentos de plaquetas de

menos de 30.000/ $\mu$ l antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene 2 recuentos de plaquetas de menos de 30.000/ $\mu$ l antes del inicio del período de tratamiento, en donde los 2 recuentos se miden con no menos de 7 días de diferencia. En algunas modalidades, el paciente humano tiene 2 recuentos de plaquetas de menos de 30.000/ $\mu$ L antes del inicio del período de tratamiento, en donde los 2 recuentos se miden con no menos de 7 días de diferencia en los 15 días anteriores al inicio del período de tratamiento.

En algunas modalidades, el paciente humano tiene un recuento de plaquetas de menos de 30.000/ $\mu$ L durante al menos 2 recuentos de plaquetas consecutivos antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un recuento de plaquetas de menos de 30.000/ $\mu$ L durante al menos 2 recuentos de plaquetas consecutivos antes del inicio del período de tratamiento, en donde los 2 recuentos se miden con no menos de 7 días de diferencia. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un recuento de plaquetas de menos de 30.000/ $\mu$ L durante al menos 2 recuentos de plaquetas consecutivos antes del inicio del período de tratamiento, en donde los 2 recuentos se miden con no menos de 7 días de diferencia en los 15 días anteriores al inicio del período de tratamiento.

En algunas modalidades, el promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del paciente humano antes del inicio del período de tratamiento es de 3.000/ $\mu$ L a 28.000/ $\mu$ L. En algunas modalidades, el promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del paciente humano antes del inicio del período de tratamiento es de 3.000/ $\mu$ L a 28.000/ $\mu$ L, en donde los dos recuentos se miden con no menos de 7 días de diferencia. En algunas modalidades, el promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del paciente humano antes del inicio del período de tratamiento es de 3.000/ $\mu$ l a 28.000/ $\mu$ L, en donde los dos recuentos se miden con no menos de 7 días de diferencia

en los 15 días anteriores al inicio del período de tratamiento.

En algunas modalidades, el promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del paciente humano antes del inicio del período de tratamiento es de 3.000/ $\mu$ L a 33.000/ $\mu$ L. En algunas modalidades, el promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del paciente humano antes del inicio del período de tratamiento es de 3.000/ $\mu$ L a 33.000/ $\mu$ L, en donde los dos recuentos se miden con no menos de 7 días de diferencia. En algunas modalidades, el promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del paciente humano antes del inicio del período de tratamiento es de 3.000/ $\mu$ L a 33.000/ $\mu$ L, en donde los dos recuentos se miden con no menos de 7 días de diferencia en los 15 días anteriores al inicio del período de tratamiento.

En algunas modalidades, el promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del paciente humano antes del inicio del período de tratamiento y el recuento de plaquetas del paciente humano el primer día del período de tratamiento es de 3.000/ $\mu$ L a 28.000/ $\mu$ L. En algunas modalidades, el promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del paciente humano antes del inicio del período de tratamiento, en donde los dos recuentos se miden con no menos de 7 días de diferencia, y el recuento de plaquetas del paciente humano el primer día del tratamiento el período es de 3.000/ $\mu$ L a 28.000/ $\mu$ L. En algunas modalidades, el promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del paciente humano antes del inicio del período de tratamiento, en donde los dos recuentos se miden con no menos de 7 días de diferencia en los 15 días anteriores al inicio del período de tratamiento, y el recuento de plaquetas del paciente humano el primer día del período de tratamiento es de 3.000/ $\mu$ L a 28.000/ $\mu$ L.

En algunas modalidades, el promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del paciente humano antes del inicio del período de tratamiento y el recuento de plaquetas del paciente humano el primer día del período de tratamiento es de

3.000/ $\mu$ L a 15.000/ $\mu$ L. En algunas modalidades, el promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del paciente humano antes del inicio del período de tratamiento, en donde los dos recuentos se miden con no menos de 7 días de diferencia, y el recuento de plaquetas del paciente humano el primer día del tratamiento el período es de 3.000/ $\mu$ L a 15.000/ $\mu$ L. En algunas modalidades, el promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del paciente humano antes del inicio del período de tratamiento, en donde los dos recuentos se miden con no menos de 7 días de diferencia en los 15 días anteriores al inicio del período de tratamiento, y el recuento de plaquetas del paciente humano el primer día del período de tratamiento es de 3.000/ $\mu$ L a 15.000/ $\mu$ L.

En algunas modalidades, el promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del paciente humano antes del inicio del período de tratamiento y el recuento de plaquetas del paciente humano el primer día del período de tratamiento es de 3.000/ $\mu$ L a 33.000/ $\mu$ L. En algunas modalidades, el promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del paciente humano antes del inicio del período de tratamiento, en donde los dos recuentos se miden con no menos de 7 días de diferencia, y el recuento de plaquetas del paciente humano el primer día del tratamiento el período es de 3.000/ $\mu$ L a 33.000/ $\mu$ L. En algunas modalidades, el promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del paciente humano antes del inicio del período de tratamiento, en donde los dos recuentos se miden con no menos de 7 días de diferencia en los 15 días anteriores al inicio del período de tratamiento, y el recuento de plaquetas del paciente humano el primer día del período de tratamiento es de 3.000/ $\mu$ L a 33.000/ $\mu$ L.

En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 2 meses antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 3 meses antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 4 meses antes del

inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 5 meses antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 6 meses antes del inicio del período de tratamiento.

En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 1 año antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 2 años antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 3 años antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 4 años antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 5 años antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 6 años antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 7 años antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 8 años antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 9 años antes del inicio del período de tratamiento.

En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 10 años antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 20 años antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 30 años antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 40 años antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 50 años antes del inicio del período de tratamiento.

En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado de 1 a 41 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado de 1 a 54 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento.

En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos una terapia previa para la TCI antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos 2 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos 3 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos 4 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos 5 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos 6 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos 7 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos 8 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos 9 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento.

En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos 10 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos

15 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos 20 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos 25 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos 30 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos 35 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos 40 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos 45 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos 50 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento.

En algunas modalidades, la al menos una terapia previa para la TCI se elige entre corticosteroides, agonistas del receptor de trombopoyetina, inmunoglobulina intravenosa, inmunoglobulina anti-D y rituximab.

En algunas modalidades, el paciente humano se sometió a una esplenectomía antes del inicio del período de tratamiento.

En algunas modalidades, el al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables se administra como monoterapia.

En algunas modalidades, el al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables se administra combinado con al menos una terapia concomitante para la TCI.

En algunas modalidades, la al menos una terapia concomitante para la TCI se elige entre corticosteroides y agonistas del receptor de trombopoyetina. En algunas modalidades, la al menos una terapia concomitante para la TCI se elige entre corticosteroides, eltrombopag y romiplostim.

En algunas modalidades, el al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables comprende al menos un compuesto elegido entre el isómero (E) de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidino-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En algunas modalidades, el al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables comprende al menos un compuesto elegido entre el isómero (Z) de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidino-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En algunas modalidades, el al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables comprende una mezcla de isómeros (E) y (Z) de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidino-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores.

En algunas modalidades, el al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables consiste en al menos un compuesto elegido entre el isómero (E) de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidino-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En algunas modalidades, el al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y

sus sales farmacéuticamente aceptables consiste en al menos un compuesto elegido entre el isómero (Z) de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidino-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En algunas modalidades, el al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables consiste en una mezcla de isómeros (E) y (Z) de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidino-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores.

Algunas modalidades de la presente divulgación se refieren a métodos para aumentar el recuento de plaquetas en un paciente humano con trombocitopenia inmunitaria (TCI) que comprenden administrar al paciente humano una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidino-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetano -3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (PRN1008) y sus sales farmacéuticamente aceptables una vez al día o dos veces al día durante un período de tratamiento.

En algunas modalidades, los métodos comprenden aumentar al menos 2 recuentos de plaquetas consecutivos con relación a un recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración. En algunas modalidades, los métodos comprenden aumentar al menos 2 recuentos de plaquetas consecutivos con relación a un recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración sin requerir medicación de rescate.

En algunas modalidades, los métodos comprenden aumentar el recuento de plaquetas en al menos 5.000/ $\mu$ l con relación al recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración. En algunas modalidades, los métodos comprenden

aumentar el recuento de plaquetas en al menos 10.000/ $\mu$ l con relación al recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración. En algunas modalidades, los métodos comprenden aumentar el recuento de plaquetas en al menos 15.000/ $\mu$ L con relación al recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración. En algunas modalidades, los métodos comprenden aumentar el recuento de plaquetas en al menos 20.000/ $\mu$ L con relación al recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración.

En algunas modalidades, los métodos comprenden aumentar al menos 30% de los recuentos de plaquetas medidos durante el período de tratamiento en al menos 20.000/ $\mu$ l con relación al recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración. En algunas modalidades, los métodos comprenden aumentar al menos 40% de los recuentos de plaquetas medidos durante el período de tratamiento en al menos 20.000/ $\mu$ l con relación al recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración. En algunas modalidades, los métodos comprenden aumentar al menos 50% de los recuentos de plaquetas medidos durante el período de tratamiento en al menos 20.000/ $\mu$ l con relación al recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración. En algunas modalidades, los métodos comprenden aumentar al menos 60% de los recuentos de plaquetas medidos durante el período de tratamiento en al menos 20.000/ $\mu$ l con relación al recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración. En algunas modalidades, los métodos comprenden aumentar al menos 70% de los recuentos de plaquetas medidos durante el período de tratamiento en al menos 20.000/ $\mu$ l con relación al recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración.

En algunas modalidades, los métodos comprenden aumentar al menos 2 de los 8 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento en al menos

20.000/ $\mu$ l con relación al recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración. En algunas modalidades, los métodos comprenden aumentar al menos 3 de los 8 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento en al menos 20.000/ $\mu$ l con relación al recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración. En algunas modalidades, los métodos comprenden aumentar al menos 4 de los 8 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento en al menos 20.000/ $\mu$ l con relación al recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración. En algunas modalidades, los métodos comprenden aumentar al menos 5 de los 8 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento en al menos 20.000/ $\mu$ l con relación al recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración. En algunas modalidades, los métodos comprenden aumentar al menos 6 de los 8 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento en al menos 20.000/ $\mu$ l con relación al recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración. En algunas modalidades, los métodos comprenden aumentar al menos 7 de los 8 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento en al menos 20.000/ $\mu$ l con relación al recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración.

En algunas modalidades, los métodos comprenden aumentar al menos 2 de los 6 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento en al menos 20.000/ $\mu$ l con relación al recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración. En algunas modalidades, los métodos comprenden aumentar al menos 3 de los 6 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento en al menos 20.000/ $\mu$ l con relación a un recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración. En algunas modalidades, los métodos comprenden aumentar al menos 4 de los 6 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de

tratamiento en al menos 20.000/ $\mu$ l con relación al recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración. En algunas modalidades, los métodos comprenden aumentar al menos 5 de los 6 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento en al menos 20.000/ $\mu$ l con relación al recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración.

En algunas modalidades, el recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración es un promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del paciente humano antes del inicio del período de tratamiento y el recuento de plaquetas del paciente humano el primer día del período de tratamiento. En algunas modalidades, el recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración es un promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del paciente humano antes del inicio del período de tratamiento, en donde los dos recuentos se miden con no menos de 7 días de diferencia, y el recuento de plaquetas del paciente humano el primer día del período de tratamiento. En algunas modalidades, el recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración es un promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del paciente humano antes del inicio del período de tratamiento, en donde los dos recuentos se miden con no menos de 7 días de diferencia en los 15 días anteriores al inicio del período de tratamiento, y el recuento de plaquetas del paciente humano el primer día del período de tratamiento.

En algunas modalidades, los recuentos de plaquetas consecutivos se miden con al menos 5 días de diferencia.

En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 8 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 28 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 84 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 168 días.

En algunas modalidades, el período de tratamiento es de al menos 8 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de al menos 28 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de al menos 84 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de al menos 168 días.

En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 8 días a 28 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 8 días a 84 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 8 días a 168 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 28 días a 84 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 28 días a 168 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 84 días a 168 días.

En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar al paciente humano 400 mg de al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables una vez al día o dos veces al día. En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar al paciente humano 400 mg de al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables una vez al día. En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar al paciente humano 400 mg de al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables dos veces al día.

En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar al paciente humano 300 mg de al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables dos veces al día.

En algunas modalidades, el paciente humano tiene TCI primaria. En algunas modalidades, el paciente humano tiene TCI secundaria. En algunas modalidades, el paciente humano tiene TCI crónica. En algunas modalidades, el paciente humano tiene TCI recurrente. En algunas modalidades, el paciente humano tiene TCI refractaria.

En algunas modalidades, el paciente humano tiene al menos una característica previa al inicio del período de tratamiento elegida entre:

- una edad de 18 años a 80 años;
- no existen opciones terapéuticas disponibles y aprobadas;
- un recuento de plaquetas inferior a 30.000/ $\mu$ L;
- una duración de TCI de al menos un mes;
- un historial de haber tomado al menos una terapia previa para la TCI; y
- esplenectomía.

En algunas modalidades, el paciente humano tiene al menos 2 características previas al inicio del período de tratamiento elegidas entre:

- una edad de 18 años a 80 años;
- no existen opciones terapéuticas disponibles y aprobadas;
- un recuento de plaquetas inferior a 30.000/ $\mu$ L;
- una duración de TCI de al menos un mes;
- un historial de haber tomado al menos una terapia previa para la TCI; y
- esplenectomía.

En algunas modalidades, el paciente humano tiene al menos 3 características previas al inicio del período de tratamiento elegidas entre:

- una edad de 18 años a 80 años;
- no existen opciones terapéuticas disponibles y aprobadas;
- un recuento de plaquetas inferior a 30.000/ $\mu$ L;
- una duración de TCI de al menos un mes;
- un historial de haber tomado al menos una terapia previa para la TCI; y
- esplenectomía.

En algunas modalidades, el paciente humano tiene al menos 4 características

previas al inicio del período de tratamiento elegidas entre:

- una edad de 18 años a 80 años;
- no existen opciones terapéuticas disponibles y aprobadas;
- un recuento de plaquetas inferior a 30.000/ $\mu$ L;
- una duración de TCI de al menos un mes;
- un historial de haber tomado al menos una terapia previa para la TCI; y
- esplenectomía.

En algunas modalidades, el paciente humano tiene al menos 5 características previas al inicio del período de tratamiento elegidas entre:

- una edad de 18 años a 80 años;
- no existen opciones terapéuticas disponibles y aprobadas;
- un recuento de plaquetas inferior a 30.000/ $\mu$ L;
- una duración de TCI de al menos un mes;
- un historial de haber tomado al menos una terapia previa para la TCI; y
- esplenectomía.

En algunas modalidades, el paciente humano tiene todas las siguientes características previas al inicio del período de tratamiento:

- una edad de 18 años a 80 años;
- no existen opciones terapéuticas disponibles y aprobadas;
- un recuento de plaquetas inferior a 30.000/ $\mu$ L;
- una duración de TCI de al menos un mes;
- un historial de haber tomado al menos una terapia previa para la TCI; y
- esplenectomía.

En algunas modalidades, el paciente humano tiene entre 21 y 74 años antes del inicio del período de tratamiento.

En algunas modalidades, el paciente humano tiene 2 recuentos de plaquetas de menos de 30.000/ $\mu$ l antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene 2 recuentos de plaquetas de menos de 30.000/ $\mu$ l antes del inicio del período de tratamiento, en donde los 2 recuentos se miden con no menos de 7 días de diferencia. En algunas modalidades, el paciente humano tiene 2 recuentos de plaquetas de menos de 30.000/ $\mu$ L antes del inicio del período de tratamiento, en donde los 2 recuentos se miden con no menos de 7 días de diferencia en los 15 días anteriores al inicio del período de tratamiento.

En algunas modalidades, el paciente humano tiene un recuento de plaquetas de menos de 30.000/ $\mu$ L durante al menos 2 recuentos de plaquetas consecutivos antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un recuento de plaquetas de menos de 30.000/ $\mu$ L durante al menos 2 recuentos de plaquetas consecutivos antes del inicio del período de tratamiento, en donde los 2 recuentos se miden con no menos de 7 días de diferencia. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un recuento de plaquetas de menos de 30.000/ $\mu$ L durante al menos 2 recuentos de plaquetas consecutivos antes del inicio del período de tratamiento, en donde los 2 recuentos se miden con no menos de 7 días de diferencia en los 15 días anteriores al inicio del período de tratamiento.

En algunas modalidades, el promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del paciente humano antes del inicio del período de tratamiento es de 3.000/ $\mu$ L a 28.000/ $\mu$ L. En algunas modalidades, el promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del paciente humano antes del inicio del período de tratamiento es de 3.000/ $\mu$ L a 28.000/ $\mu$ L, en donde los dos recuentos se miden con no menos de 7 días de diferencia. En algunas modalidades, el promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del paciente humano antes del inicio del período de tratamiento es de 3.000/ $\mu$ l

a 28.000/ $\mu$ L, en donde los dos recuentos se miden con no menos de 7 días de diferencia en los 15 días anteriores al inicio del período de tratamiento.

En algunas modalidades, el promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del paciente humano antes del inicio del período de tratamiento es de 3.000/ $\mu$ L a 33.000/ $\mu$ L. En algunas modalidades, el promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del paciente humano antes del inicio del período de tratamiento es de 3.000/ $\mu$ L a 33.000/ $\mu$ L, en donde los dos recuentos se miden con no menos de 7 días de diferencia. En algunas modalidades, el promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del paciente humano antes del inicio del período de tratamiento es de 3.000/ $\mu$ L a 33.000/ $\mu$ L, en donde los dos recuentos se miden con no menos de 7 días de diferencia en los 15 días anteriores al inicio del período de tratamiento.

En algunas modalidades, el promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del paciente humano antes del inicio del período de tratamiento y el recuento de plaquetas del paciente humano el primer día del período de tratamiento es de 3.000/ $\mu$ L a 28.000/ $\mu$ L. En algunas modalidades, el promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del paciente humano antes del inicio del período de tratamiento, en donde los dos recuentos se miden con no menos de 7 días de diferencia, y el recuento de plaquetas del paciente humano el primer día del tratamiento el período es de 3.000/ $\mu$ L a 28.000/ $\mu$ L. En algunas modalidades, el promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del paciente humano antes del inicio del período de tratamiento, en donde los dos recuentos se miden con no menos de 7 días de diferencia en los 15 días anteriores al inicio del período de tratamiento, y el recuento de plaquetas del paciente humano el primer día del período de tratamiento es de 3.000/ $\mu$ L a 28.000/ $\mu$ L.

En algunas modalidades, el promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del paciente humano antes del inicio del período de tratamiento y el recuento

de plaquetas del paciente humano el primer día del período de tratamiento es de 3.000/ $\mu$ L a 15.000/ $\mu$ L. En algunas modalidades, el promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del paciente humano antes del inicio del período de tratamiento, en donde los dos recuentos se miden con no menos de 7 días de diferencia, y el recuento de plaquetas del paciente humano el primer día del tratamiento el período es de 3.000/ $\mu$ L a 15.000/ $\mu$ L. En algunas modalidades, el promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del paciente humano antes del inicio del período de tratamiento, en donde los dos recuentos se miden con no menos de 7 días de diferencia en los 15 días anteriores al inicio del período de tratamiento, y el recuento de plaquetas del paciente humano el primer día del período de tratamiento es de 3.000/ $\mu$ L a 15.000/ $\mu$ L.

En algunas modalidades, el promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del paciente humano antes del inicio del período de tratamiento y el recuento de plaquetas del paciente humano el primer día del período de tratamiento es de 3.000/ $\mu$ L a 33.000/ $\mu$ L. En algunas modalidades, el promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del paciente humano antes del inicio del período de tratamiento, en donde los dos recuentos se miden con no menos de 7 días de diferencia, y el recuento de plaquetas del paciente humano el primer día del tratamiento el período es de 3.000/ $\mu$ L a 33.000/ $\mu$ L. En algunas modalidades, el promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del paciente humano antes del inicio del período de tratamiento, en donde los dos recuentos se miden con no menos de 7 días de diferencia en los 15 días anteriores al inicio del período de tratamiento, y el recuento de plaquetas del paciente humano el primer día del período de tratamiento es de 3.000/ $\mu$ L a 33.000/ $\mu$ L.

En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 2 meses antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 3 meses antes del inicio del período de tratamiento. En

algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 4 meses antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 5 meses antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 6 meses antes del inicio del período de tratamiento.

En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 1 año antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 2 años antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 3 años antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 4 años antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 5 años antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 6 años antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 7 años antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 8 años antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 9 años antes del inicio del período de tratamiento.

En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 10 años antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 20 años antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 30 años antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 40 años antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 50 años antes del inicio del

período de tratamiento.

En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado de 1 a 41 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado de 1 a 54 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento.

En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos una terapia previa para la TCI antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos 2 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos 3 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos 4 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos 5 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos 6 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos 7 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos 8 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos 9 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento.

En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos 10 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento. En

algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos 15 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos 20 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos 25 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos 30 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos 35 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos 40 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos 45 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos 50 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento.

En algunas modalidades, la al menos una terapia previa para la TCI se elige entre corticosteroides, agonistas del receptor de trombopoyetina, inmunoglobulina intravenosa, inmunoglobulina anti-D y rituximab.

En algunas modalidades, el paciente humano se sometió a una esplenectomía antes del inicio del período de tratamiento.

En algunas modalidades, el al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables se administra como monoterapia.

En algunas modalidades, el al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables se administra combinado con al menos una

terapia concomitante para la TCI.

En algunas modalidades, la al menos una terapia concomitante para la TCI se elige entre corticosteroides y agonistas del receptor de trombopoyetina. En algunas modalidades, la al menos una terapia concomitante para la TCI se elige entre corticosteroides, eltrombopag y romiplostim.

En algunas modalidades, el al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables comprende al menos un compuesto elegido entre el isómero (E) de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidino-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En algunas modalidades, el al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables comprende al menos un compuesto elegido entre el isómero (Z) de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidino-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En algunas modalidades, el al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables comprende una mezcla de isómeros (E) y (Z) de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidino-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores.

En algunas modalidades, el al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables consiste en al menos un compuesto elegido entre el isómero (E) de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidino-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En algunas modalidades, el al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables consiste en al menos un compuesto elegido entre el isómero (Z) de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidino-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En algunas modalidades, el al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables consiste en una mezcla de isómeros (E) y (Z) de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidino-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores.

Algunas modalidades de la presente divulgación se refieren a métodos para lograr un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ l en un paciente humano con trombocitopenia inmunitaria (TCI) que comprende administrar al paciente humano una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidino-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (PRN1008) y sus sales farmacéuticamente aceptables una vez al día o dos veces al día durante un período de tratamiento.

En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr al menos 2 recuentos de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ L. En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr al menos 2 recuentos de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ l sin necesidad de medicación de rescate.

En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr al menos 2 recuentos de plaquetas consecutivos de al menos 50.000/ $\mu$ L. En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr al menos 2 recuentos de plaquetas consecutivos de al

menos 50.000/ $\mu$ L sin necesidad de medicación de rescate.

En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ L en al menos 30% de los recuentos de plaquetas medidos durante el período de tratamiento. En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ L en al menos 35% de los recuentos de plaquetas medidos durante el período de tratamiento. En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ L en al menos 40% de los recuentos de plaquetas medidos durante el período de tratamiento. En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ L en al menos 45% de los recuentos de plaquetas medidos durante el período de tratamiento. En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ L en al menos 50% de los recuentos de plaquetas medidos durante el período de tratamiento. En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ L en al menos 55% de los recuentos de plaquetas medidos durante el período de tratamiento. En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ L en al menos 60% de los recuentos de plaquetas medidos durante el período de tratamiento. En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ L en al menos 65% de los recuentos de plaquetas medidos durante el período de tratamiento. En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ L en al menos 70% de los recuentos de plaquetas medidos durante el período de tratamiento.

En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ L en al menos 2 de los 8 recuentos de plaquetas finales

medidos durante el período de tratamiento. En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ l en al menos 3 de los 8 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento. En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ l en al menos 4 de los 8 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento. En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ l en al menos 5 de los 8 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento. En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ l en al menos 6 de los 8 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento. En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ l en al menos 7 de los 8 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento.

En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ l en al menos 2 de los 6 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento. En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ l en al menos 3 de los 6 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento. En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ l en al menos 4 de los 6 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento. En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ l en al menos 5 de los 6 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento.

En algunas modalidades, los métodos comprenden aumentar al menos 30% de los recuentos de plaquetas medidos durante el período de tratamiento en al menos

20.000/ $\mu$ l con relación al recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración. En algunas modalidades, los métodos comprenden aumentar al menos 40% de los recuentos de plaquetas medidos durante el período de tratamiento en al menos 20.000/ $\mu$ l con relación al recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración. En algunas modalidades, los métodos comprenden aumentar al menos 50% de los recuentos de plaquetas medidos durante el período de tratamiento en al menos 20.000/ $\mu$ l con relación al recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración. En algunas modalidades, los métodos comprenden aumentar al menos 60% de los recuentos de plaquetas medidos durante el período de tratamiento en al menos 20.000/ $\mu$ l con relación al recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración. En algunas modalidades, los métodos comprenden aumentar al menos 70% de los recuentos de plaquetas medidos durante el período de tratamiento en al menos 20.000/ $\mu$ l con relación al recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración.

En algunas modalidades, los métodos comprenden aumentar al menos 2 de los 8 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento en al menos 20.000/ $\mu$ l con relación al recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración. En algunas modalidades, los métodos comprenden aumentar al menos 3 de los 8 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento en al menos 20.000/ $\mu$ l con relación al recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración. En algunas modalidades, los métodos comprenden aumentar al menos 4 de los 8 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento en al menos 20.000/ $\mu$ l con relación al recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración. En algunas modalidades, los métodos comprenden aumentar al menos 5 de los 8 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período

de tratamiento en al menos 20.000/ $\mu$ l con relación al recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración. En algunas modalidades, los métodos comprenden aumentar al menos 6 de los 8 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento en al menos 20.000/ $\mu$ l con relación al recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración. En algunas modalidades, los métodos comprenden aumentar al menos 7 de los 8 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento en al menos 20.000/ $\mu$ l con relación al recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración.

En algunas modalidades, los métodos comprenden aumentar al menos 2 de los 6 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento en al menos 20.000/ $\mu$ l con relación al recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración. En algunas modalidades, los métodos comprenden aumentar al menos 3 de los 6 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento en al menos 20.000/ $\mu$ l con relación a un recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración. En algunas modalidades, los métodos comprenden aumentar al menos 4 de los 6 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento en al menos 20.000/ $\mu$ l con relación al recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración. En algunas modalidades, los métodos comprenden aumentar al menos 5 de los 6 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento en al menos 20.000/ $\mu$ l con relación al recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración.

En algunas modalidades, el recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración es un promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del paciente humano antes del inicio del período de tratamiento y el recuento de plaquetas del paciente humano el primer día del período de tratamiento. En algunas modalidades,

el recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración es un promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del paciente humano antes del inicio del período de tratamiento, en donde los dos recuentos se miden con no menos de 7 días de diferencia, y el recuento de plaquetas del paciente humano el primer día del período de tratamiento. En algunas modalidades, el recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración es un promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del paciente humano antes del inicio del período de tratamiento, en donde los dos recuentos se miden con no menos de 7 días de diferencia en los 15 días anteriores al inicio del período de tratamiento, y el recuento de plaquetas del paciente humano el primer día del período de tratamiento.

En algunas modalidades, los recuentos de plaquetas consecutivos se miden con al menos 5 días de diferencia.

En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 8 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 28 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 84 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 168 días.

En algunas modalidades, el período de tratamiento es de al menos 8 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de al menos 28 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de al menos 84 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de al menos 168 días.

En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 8 días a 28 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 8 días a 84 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 8 días a 168 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 28 días a 84 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 28 días a 168 días. En algunas modalidades, el período de

tratamiento es de 84 días a 168 días.

En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar al paciente humano 400 mg de al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables una vez al día o dos veces al día. En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar al paciente humano 400 mg de al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables una vez al día. En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar al paciente humano 400 mg de al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables dos veces al día.

En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar al paciente humano 300 mg de al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables dos veces al día.

En algunas modalidades, el paciente humano tiene TCI primaria. En algunas modalidades, el paciente humano tiene TCI secundaria. En algunas modalidades, el paciente humano tiene TCI crónica. En algunas modalidades, el paciente humano tiene TCI recurrente. En algunas modalidades, el paciente humano tiene TCI refractaria.

En algunas modalidades, el paciente humano tiene al menos una característica previa al inicio del período de tratamiento elegida entre:

- una edad de 18 años a 80 años;
- no existen opciones terapéuticas disponibles y aprobadas;
- un recuento de plaquetas inferior a 30.000/ $\mu$ L;
- una duración de TCI de al menos un mes;
- un historial de haber tomado al menos una terapia previa para la TCI; y
- esplenectomía.

En algunas modalidades, el paciente humano tiene al menos 2 características

previas al inicio del período de tratamiento elegidas entre:

- una edad de 18 años a 80 años;
- no existen opciones terapéuticas disponibles y aprobadas;
- un recuento de plaquetas inferior a 30.000/ $\mu$ L;
- una duración de TCI de al menos un mes;
- un historial de haber tomado al menos una terapia previa para la TCI; y
- esplenectomía.

En algunas modalidades, el paciente humano tiene al menos 3 características

previas al inicio del período de tratamiento elegidas entre:

- una edad de 18 años a 80 años;
- no existen opciones terapéuticas disponibles y aprobadas;
- un recuento de plaquetas inferior a 30.000/ $\mu$ L;
- una duración de TCI de al menos un mes;
- un historial de haber tomado al menos una terapia previa para la TCI; y
- esplenectomía.

En algunas modalidades, el paciente humano tiene al menos 4 características

previas al inicio del período de tratamiento elegidas entre:

- una edad de 18 años a 80 años;
- no existen opciones terapéuticas disponibles y aprobadas;
- un recuento de plaquetas inferior a 30.000/ $\mu$ L;
- una duración de TCI de al menos un mes;
- un historial de haber tomado al menos una terapia previa para la TCI; y
- esplenectomía.

En algunas modalidades, el paciente humano tiene al menos 5 características

previas al inicio del período de tratamiento elegidas entre:

- una edad de 18 años a 80 años;
- no existen opciones terapéuticas disponibles y aprobadas;
- un recuento de plaquetas inferior a 30.000/ $\mu$ L;
- una duración de TCI de al menos un mes;
- un historial de haber tomado al menos una terapia previa para la TCI; y
- esplenectomía.

En algunas modalidades, el paciente humano tiene todas las siguientes características previas al inicio del período de tratamiento:

- una edad de 18 años a 80 años;
- no existen opciones terapéuticas disponibles y aprobadas;
- un recuento de plaquetas inferior a 30.000/ $\mu$ L;
- una duración de TCI de al menos un mes;
- un historial de haber tomado al menos una terapia previa para la TCI; y
- esplenectomía.

En algunas modalidades, el paciente humano tiene entre 21 y 74 años antes del inicio del período de tratamiento.

En algunas modalidades, el paciente humano tiene 2 recuentos de plaquetas de menos de 30.000/ $\mu$ L antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene 2 recuentos de plaquetas de menos de 30.000/ $\mu$ L antes del inicio del período de tratamiento, en donde los 2 recuentos se miden con no menos de 7 días de diferencia. En algunas modalidades, el paciente humano tiene 2 recuentos de plaquetas de menos de 30.000/ $\mu$ L antes del inicio del período de tratamiento, en donde los 2 recuentos se miden con no menos de 7 días de diferencia en los 15 días anteriores al inicio del período de tratamiento.

En algunas modalidades, el paciente humano tiene un recuento de plaquetas de

menos de 30.000/ $\mu$ L durante al menos 2 recuentos de plaquetas consecutivos antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un recuento de plaquetas de menos de 30.000/ $\mu$ L durante al menos 2 recuentos de plaquetas consecutivos antes del inicio del período de tratamiento, en donde los 2 recuentos se miden con no menos de 7 días de diferencia. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un recuento de plaquetas de menos de 30.000/ $\mu$ L durante al menos 2 recuentos de plaquetas consecutivos antes del inicio del período de tratamiento, en donde los 2 recuentos se miden con no menos de 7 días de diferencia en los 15 días anteriores al inicio del período de tratamiento.

En algunas modalidades, el promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del paciente humano antes del inicio del período de tratamiento es de 3.000/ $\mu$ L a 28.000/ $\mu$ L. En algunas modalidades, el promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del paciente humano antes del inicio del período de tratamiento es de 3.000/ $\mu$ L a 28.000/ $\mu$ L, en donde los dos recuentos se miden con no menos de 7 días de diferencia. En algunas modalidades, el promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del paciente humano antes del inicio del período de tratamiento es de 3.000/ $\mu$ L a 28.000/ $\mu$ L, en donde los dos recuentos se miden con no menos de 7 días de diferencia en los 15 días anteriores al inicio del período de tratamiento.

En algunas modalidades, el promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del paciente humano antes del inicio del período de tratamiento es de 3.000/ $\mu$ L a 33.000/ $\mu$ L. En algunas modalidades, el promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del paciente humano antes del inicio del período de tratamiento es de 3.000/ $\mu$ L a 33.000/ $\mu$ L, en donde los dos recuentos se miden con no menos de 7 días de diferencia. En algunas modalidades, el promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del paciente humano antes del inicio del período de tratamiento es de 3.000/ $\mu$ L

a 33.000/ $\mu$ L, en donde los dos recuentos se miden con no menos de 7 días de diferencia en los 15 días anteriores al inicio del período de tratamiento.

En algunas modalidades, el promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del paciente humano antes del inicio del período de tratamiento y el recuento de plaquetas del paciente humano el primer día del período de tratamiento es de 3.000/ $\mu$ L a 28.000/ $\mu$ L. En algunas modalidades, el promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del paciente humano antes del inicio del período de tratamiento, en donde los dos recuentos se miden con no menos de 7 días de diferencia, y el recuento de plaquetas del paciente humano el primer día del tratamiento el período es de 3.000/ $\mu$ L a 28.000/ $\mu$ L. En algunas modalidades, el promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del paciente humano antes del inicio del período de tratamiento, en donde los dos recuentos se miden con no menos de 7 días de diferencia en los 15 días anteriores al inicio del período de tratamiento, y el recuento de plaquetas del paciente humano el primer día del período de tratamiento es de 3.000/ $\mu$ L a 28.000/ $\mu$ L.

En algunas modalidades, el promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del paciente humano antes del inicio del período de tratamiento y el recuento de plaquetas del paciente humano el primer día del período de tratamiento es de 3.000/ $\mu$ L a 15.000/ $\mu$ L. En algunas modalidades, el promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del paciente humano antes del inicio del período de tratamiento, en donde los dos recuentos se miden con no menos de 7 días de diferencia, y el recuento de plaquetas del paciente humano el primer día del tratamiento el período es de 3.000/ $\mu$ L a 15.000/ $\mu$ L. En algunas modalidades, el promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del paciente humano antes del inicio del período de tratamiento, en donde los dos recuentos se miden con no menos de 7 días de diferencia en los 15 días anteriores al inicio del período de tratamiento, y el recuento de plaquetas del paciente

humano el primer día del período de tratamiento es de 3.000/ $\mu$ L a 15.000/ $\mu$ L.

En algunas modalidades, el promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del paciente humano antes del inicio del período de tratamiento y el recuento de plaquetas del paciente humano el primer día del período de tratamiento es de 3.000/ $\mu$ L a 33.000/ $\mu$ L. En algunas modalidades, el promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del paciente humano antes del inicio del período de tratamiento, en donde los dos recuentos se miden con no menos de 7 días de diferencia, y el recuento de plaquetas del paciente humano el primer día del tratamiento el período es de 3.000/ $\mu$ L a 33.000/ $\mu$ L. En algunas modalidades, el promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del paciente humano antes del inicio del período de tratamiento, en donde los dos recuentos se miden con no menos de 7 días de diferencia en los 15 días anteriores al inicio del período de tratamiento, y el recuento de plaquetas del paciente humano el primer día del período de tratamiento es de 3.000/ $\mu$ L a 33.000/ $\mu$ L.

En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 2 meses antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 3 meses antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 4 meses antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 5 meses antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 6 meses antes del inicio del período de tratamiento.

En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 1 año antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 2 años antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 3 años antes del inicio del

período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 4 años antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 5 años antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 6 años antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 7 años antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 8 años antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 9 años antes del inicio del período de tratamiento.

En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 10 años antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 20 años antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 30 años antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 40 años antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 50 años antes del inicio del período de tratamiento.

En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado de 1 a 41 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado de 1 a 54 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento.

En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos una terapia previa para la TCI antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos 2 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento. En algunas

modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos 3 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos 4 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos 5 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos 6 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos 7 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos 8 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos 9 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento.

En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos 10 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos 15 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos 20 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos 25 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos 30 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos 35

terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos 40 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos 45 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos 50 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento.

En algunas modalidades, la al menos una terapia previa para la TCI se elige entre corticosteroides, agonistas del receptor de trombopoyetina, inmunoglobulina intravenosa, inmunoglobulina anti-D y rituximab.

En algunas modalidades, el paciente humano se sometió a una esplenectomía antes del inicio del período de tratamiento.

En algunas modalidades, el al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables se administra como monoterapia.

En algunas modalidades, el al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables se administra combinado con al menos una terapia concomitante para la TCI.

En algunas modalidades, la al menos una terapia concomitante para la TCI se elige entre corticosteroides y agonistas del receptor de trombopoyetina. En algunas modalidades, la al menos una terapia concomitante para la TCI se elige entre corticosteroides, eltrombopag y romiplostim.

En algunas modalidades, el al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables comprende al menos un compuesto elegido entre el isómero (E) de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidino-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-

enonitrilo y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En algunas modalidades, el al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables comprende al menos un compuesto elegido entre el isómero (Z) de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidino-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En algunas modalidades, el al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables comprende una mezcla de isómeros (E) y (Z) de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidino-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores.

En algunas modalidades, el al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables consiste en al menos un compuesto elegido entre el isómero (E) de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidino-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En algunas modalidades, el al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables consiste en al menos un compuesto elegido entre el isómero (Z) de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidino-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En algunas modalidades, el al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables consiste en una mezcla de isómeros (E) y (Z) de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidino-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo o una sal

farmacéuticamente aceptable de los anteriores.

Algunas modalidades de la presente divulgación se refieren a métodos para lograr al menos un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ L y aumentar al menos un recuento de plaquetas en al menos 20.000/ $\mu$ L en un paciente humano con trombocitopenia inmunitaria (TCI) que comprende administrar al paciente humano una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il]piperidino-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (PRN1008) y sus sales farmacéuticamente aceptables una vez al día o dos veces al día al día durante un período de tratamiento.

En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr al menos 2 recuentos de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ L. En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr al menos 2 recuentos de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ L sin necesidad de medicación de rescate.

En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr al menos 2 recuentos de plaquetas consecutivos de al menos 50.000/ $\mu$ L. En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr al menos 2 recuentos de plaquetas consecutivos de al menos 50.000/ $\mu$ L sin necesidad de medicación de rescate.

En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ L en al menos 30% de los recuentos de plaquetas medidos durante el período de tratamiento. En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ L en al menos 35% de los recuentos de plaquetas medidos durante el período de tratamiento. En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ L en al menos 40% de los recuentos de plaquetas medidos durante el período

de tratamiento. En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ L en al menos 45% de los recuentos de plaquetas medidos durante el período de tratamiento. En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ L en al menos 50% de los recuentos de plaquetas medidos durante el período de tratamiento. En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ L en al menos 55% de los recuentos de plaquetas medidos durante el período de tratamiento. En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ L en al menos 60% de los recuentos de plaquetas medidos durante el período de tratamiento. En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ L en al menos 65% de los recuentos de plaquetas medidos durante el período de tratamiento. En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ L en al menos 70% de los recuentos de plaquetas medidos durante el período de tratamiento.

En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ L en al menos 2 de los 8 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento. En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ L en al menos 3 de los 8 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento. En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ L en al menos 4 de los 8 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento. En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ L en al menos 5 de los 8 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento. En algunas modalidades,

los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ l en al menos 6 de los 8 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento. En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ l en al menos 7 de los 8 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento.

En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ L en al menos 2 de los 6 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento. En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ l en al menos 3 de los 6 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento. En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ L en al menos 4 de los 6 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento. En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ $\mu$ l en al menos 5 de los 6 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento.

En algunas modalidades, los recuentos de plaquetas consecutivos se miden con al menos 5 días de diferencia.

En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 8 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 28 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 84 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 168 días.

En algunas modalidades, el período de tratamiento es de al menos 8 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de al menos 28 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de al menos 84 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de al menos 168 días.

En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 8 días a 28 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 8 días a 84 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 8 días a 168 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 28 días a 84 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 28 días a 168 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 84 días a 168 días.

En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar al paciente humano 400 mg de al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables una vez al día o dos veces al día. En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar al paciente humano 400 mg de al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables una vez al día. En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar al paciente humano 400 mg de al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables dos veces al día.

En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar al paciente humano 300 mg de al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables dos veces al día.

En algunas modalidades, el paciente humano tiene TCI primaria. En algunas modalidades, el paciente humano tiene TCI secundaria. En algunas modalidades, el paciente humano tiene TCI crónica. En algunas modalidades, el paciente humano tiene TCI recurrente. En algunas modalidades, el paciente humano tiene TCI refractaria.

En algunas modalidades, el paciente humano tiene al menos una característica previa al inicio del período de tratamiento elegida entre:

una edad de 18 años a 80 años;

no existen opciones terapéuticas disponibles y aprobadas;

- un recuento de plaquetas inferior a 30.000/ $\mu$ L;
- una duración de TCI de al menos un mes;
- un historial de haber tomado al menos una terapia previa para la TCI; y
- esplenectomía.

En algunas modalidades, el paciente humano tiene al menos 2 características previas al inicio del período de tratamiento elegidas entre:

- una edad de 18 años a 80 años;
- no existen opciones terapéuticas disponibles y aprobadas;
- un recuento de plaquetas inferior a 30.000/ $\mu$ L;
- una duración de TCI de al menos un mes;
- un historial de haber tomado al menos una terapia previa para la TCI; y
- esplenectomía.

En algunas modalidades, el paciente humano tiene al menos 3 características previas al inicio del período de tratamiento elegidas entre:

- una edad de 18 años a 80 años;
- no existen opciones terapéuticas disponibles y aprobadas;
- un recuento de plaquetas inferior a 30.000/ $\mu$ L;
- una duración de TCI de al menos un mes;
- un historial de haber tomado al menos una terapia previa para la TCI; y
- esplenectomía.

En algunas modalidades, el paciente humano tiene al menos 4 características previas al inicio del período de tratamiento elegidas entre:

- una edad de 18 años a 80 años;
- no existen opciones terapéuticas disponibles y aprobadas;
- un recuento de plaquetas inferior a 30.000/ $\mu$ L;

una duración de TCI de al menos un mes;  
 un historial de haber tomado al menos una terapia previa para la TCI; y  
 esplenectomía.

En algunas modalidades, el paciente humano tiene al menos 5 características previas al inicio del período de tratamiento elegidas entre:

una edad de 18 años a 80 años;  
 no existen opciones terapéuticas disponibles y aprobadas;  
 un recuento de plaquetas inferior a 30.000/ $\mu$ L;  
 una duración de TCI de al menos un mes;  
 un historial de haber tomado al menos una terapia previa para la TCI; y  
 esplenectomía.

En algunas modalidades, el paciente humano tiene todas las siguientes características previas al inicio del período de tratamiento:

una edad de 18 años a 80 años;  
 no existen opciones terapéuticas disponibles y aprobadas;  
 un recuento de plaquetas inferior a 30.000/ $\mu$ L;  
 una duración de TCI de al menos un mes;  
 un historial de haber tomado al menos una terapia previa para la TCI; y  
 esplenectomía.

En algunas modalidades, el paciente humano tiene entre 21 y 74 años antes del inicio del período de tratamiento.

En algunas modalidades, el paciente humano tiene 2 recuentos de plaquetas de menos de 30.000/ $\mu$ l antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene 2 recuentos de plaquetas de menos de 30.000/ $\mu$ l antes del inicio del período de tratamiento, en donde los 2 recuentos se miden con no menos de 7

días de diferencia. En algunas modalidades, el paciente humano tiene 2 recuentos de plaquetas de menos de 30.000/ $\mu$ L antes del inicio del período de tratamiento, en donde los 2 recuentos se miden con no menos de 7 días de diferencia en los 15 días anteriores al inicio del período de tratamiento.

En algunas modalidades, el paciente humano tiene un recuento de plaquetas de menos de 30.000/ $\mu$ L durante al menos 2 recuentos de plaquetas consecutivos antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un recuento de plaquetas de menos de 30.000/ $\mu$ L durante al menos 2 recuentos de plaquetas consecutivos antes del inicio del período de tratamiento, en donde los 2 recuentos se miden con no menos de 7 días de diferencia. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un recuento de plaquetas de menos de 30.000/ $\mu$ L durante al menos 2 recuentos de plaquetas consecutivos antes del inicio del período de tratamiento, en donde los 2 recuentos se miden con no menos de 7 días de diferencia en los 15 días anteriores al inicio del período de tratamiento.

En algunas modalidades, el promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del paciente humano antes del inicio del período de tratamiento es de 3.000/ $\mu$ L a 28.000/ $\mu$ L. En algunas modalidades, el promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del paciente humano antes del inicio del período de tratamiento es de 3.000/ $\mu$ L a 28.000/ $\mu$ L, en donde los dos recuentos se miden con no menos de 7 días de diferencia. En algunas modalidades, el promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del paciente humano antes del inicio del período de tratamiento es de 3.000/ $\mu$ L a 28.000/ $\mu$ L, en donde los dos recuentos se miden con no menos de 7 días de diferencia en los 15 días anteriores al inicio del período de tratamiento.

En algunas modalidades, el promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del paciente humano antes del inicio del período de tratamiento es de 3.000/ $\mu$ L

a 33.000/ $\mu$ L. En algunas modalidades, el promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del paciente humano antes del inicio del período de tratamiento es de 3.000/ $\mu$ L a 33.000/ $\mu$ L, en donde los dos recuentos se miden con no menos de 7 días de diferencia. En algunas modalidades, el promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del paciente humano antes del inicio del período de tratamiento es de 3.000/ $\mu$ L a 33.000/ $\mu$ L, en donde los dos recuentos se miden con no menos de 7 días de diferencia en los 15 días anteriores al inicio del período de tratamiento.

En algunas modalidades, el promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del paciente humano antes del inicio del período de tratamiento y el recuento de plaquetas del paciente humano el primer día del período de tratamiento es de 3.000/ $\mu$ L a 28.000/ $\mu$ L. En algunas modalidades, el promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del paciente humano antes del inicio del período de tratamiento, en donde los dos recuentos se miden con no menos de 7 días de diferencia, y el recuento de plaquetas del paciente humano el primer día del tratamiento el período es de 3.000/ $\mu$ L a 28.000/ $\mu$ L. En algunas modalidades, el promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del paciente humano antes del inicio del período de tratamiento, en donde los dos recuentos se miden con no menos de 7 días de diferencia en los 15 días anteriores al inicio del período de tratamiento, y el recuento de plaquetas del paciente humano el primer día del período de tratamiento es de 3.000/ $\mu$ L a 28.000/ $\mu$ L.

En algunas modalidades, el promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del paciente humano antes del inicio del período de tratamiento y el recuento de plaquetas del paciente humano el primer día del período de tratamiento es de 3.000/ $\mu$ L a 15.000/ $\mu$ L. En algunas modalidades, el promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del paciente humano antes del inicio del período de tratamiento, en donde los dos recuentos se miden con no menos de 7 días de diferencia, y el recuento

de plaquetas del paciente humano el primer día del tratamiento el período es de 3.000/ $\mu$ L a 15.000/ $\mu$ L. En algunas modalidades, el promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del paciente humano antes del inicio del período de tratamiento, en donde los dos recuentos se miden con no menos de 7 días de diferencia en los 15 días anteriores al inicio del período de tratamiento, y el recuento de plaquetas del paciente humano el primer día del período de tratamiento es de 3.000/ $\mu$ L a 15.000/ $\mu$ L.

En algunas modalidades, el promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del paciente humano antes del inicio del período de tratamiento y el recuento de plaquetas del paciente humano el primer día del período de tratamiento es de 3.000/ $\mu$ L a 33.000/ $\mu$ L. En algunas modalidades, el promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del paciente humano antes del inicio del período de tratamiento, en donde los dos recuentos se miden con no menos de 7 días de diferencia, y el recuento de plaquetas del paciente humano el primer día del tratamiento el período es de 3.000/ $\mu$ L a 33.000/ $\mu$ L. En algunas modalidades, el promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del paciente humano antes del inicio del período de tratamiento, en donde los dos recuentos se miden con no menos de 7 días de diferencia en los 15 días anteriores al inicio del período de tratamiento, y el recuento de plaquetas del paciente humano el primer día del período de tratamiento es de 3.000/ $\mu$ L a 33.000/ $\mu$ L.

En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 2 meses antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 3 meses antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 4 meses antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 5 meses antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 6 meses antes del inicio

del período de tratamiento.

En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 1 año antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 2 años antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 3 años antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 4 años antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 5 años antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 6 años antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 7 años antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 8 años antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 9 años antes del inicio del período de tratamiento.

En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 10 años antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 20 años antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 30 años antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 40 años antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 50 años antes del inicio del período de tratamiento.

En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado de 1 a 41 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado de 1 a 54

terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento.

En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos una terapia previa para la TCI antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos 2 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos 3 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos 4 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos 5 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos 6 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos 7 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos 8 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos 9 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento.

En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos 10 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos 15 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos 20 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento. En algunas

modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos 25 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos 30 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos 35 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos 40 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos 45 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos 50 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento.

En algunas modalidades, la al menos una terapia previa para la TCI se elige entre corticosteroides, agonistas del receptor de trombopoyetina, inmunoglobulina intravenosa, inmunoglobulina anti-D y rituximab.

En algunas modalidades, el paciente humano se sometió a una esplenectomía antes del inicio del período de tratamiento.

En algunas modalidades, el al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables se administra como monoterapia.

En algunas modalidades, el al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables se administra combinado con al menos una terapia concomitante para la TCI.

En algunas modalidades, la al menos una terapia concomitante para la TCI se elige entre corticosteroides y agonistas del receptor de trombopoyetina. En algunas modalidades, la al menos una terapia concomitante para la TCI se elige entre

corticosteroides, eltrombopag y romiplostim.

En algunas modalidades, el al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables comprende al menos un compuesto elegido entre el isómero (E) de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidino-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En algunas modalidades, el al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables comprende al menos un compuesto elegido entre el isómero (Z) de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidino-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En algunas modalidades, el al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables comprende una mezcla de isómeros (E) y (Z) de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidino-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores.

En algunas modalidades, el al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables consiste en al menos un compuesto elegido entre el isómero (E) de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidino-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En algunas modalidades, el al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables consiste en al menos un compuesto elegido entre el isómero (Z) de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidino-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-

enonitrilo y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En algunas modalidades, el al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables consiste en una mezcla de isómeros (E) y (Z) de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidino-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores.

Algunas modalidades de la presente divulgación se refieren a métodos para lograr un recuento de plaquetas de al menos 30.000/ $\mu$ L en un paciente humano con trombocitopenia inmunitaria (TCI) que comprenden administrar al paciente humano una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidino-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (PRN1008) y sus sales farmacéuticamente aceptables una vez al día o dos veces al día durante un período de tratamiento.

En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 30.000/ $\mu$ L en al menos 30% de los recuentos de plaquetas medidos durante el período de tratamiento. En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 30.000/ $\mu$ L en al menos 35% de los recuentos de plaquetas medidos durante el período de tratamiento. En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 30.000/ $\mu$ L en al menos 40% de los recuentos de plaquetas medidos durante el período de tratamiento. En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 30.000/ $\mu$ L en al menos 45% de los recuentos de plaquetas medidos durante el período de tratamiento. En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 30.000/ $\mu$ L en al menos 50%

de los recuentos de plaquetas medidos durante el período de tratamiento. En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 30.000/ $\mu$ L en al menos 55% de los recuentos de plaquetas medidos durante el período de tratamiento. En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 30.000/ $\mu$ L en al menos 60% de los recuentos de plaquetas medidos durante el período de tratamiento. En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 30.000/ $\mu$ L en al menos 65% de los recuentos de plaquetas medidos durante el período de tratamiento. En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 30.000/ $\mu$ L en al menos 70% de los recuentos de plaquetas medidos durante el período de tratamiento.

En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 30.000/ $\mu$ L en al menos 2 de los 8 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento. En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 30.000/ $\mu$ L en al menos 3 de los 8 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento. En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 30.000/ $\mu$ L en al menos 4 de los 8 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento. En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 30.000/ $\mu$ L en al menos 5 de los 8 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento. En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 30.000/ $\mu$ L en al menos 6 de los 8 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento. En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 30.000/ $\mu$ L en al menos 7 de los 8 recuentos de plaquetas finales

medidos durante el período de tratamiento.

En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 30.000/ $\mu$ l en al menos 2 de los 6 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento. En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 30.000/ $\mu$ l en al menos 3 de los 6 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento. En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 30.000/ $\mu$ L en al menos 4 de los 6 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento. En algunas modalidades, los métodos comprenden lograr un recuento de plaquetas de al menos 30.000/ $\mu$ l en al menos 5 de los 6 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento.

En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 8 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 28 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 84 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 168 días.

En algunas modalidades, el período de tratamiento es de al menos 8 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de al menos 28 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de al menos 84 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de al menos 168 días.

En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 8 días a 28 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 8 días a 84 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 8 días a 168 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 28 días a 84 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 28 días a 168 días. En algunas modalidades, el período de tratamiento es de 84 días a 168 días.

En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar al paciente humano 400 mg de al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables una vez al día o dos veces al día. En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar al paciente humano 400 mg de al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables una vez al día. En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar al paciente humano 400 mg de al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables dos veces al día.

En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar al paciente humano 300 mg de al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables dos veces al día.

En algunas modalidades, el paciente humano tiene TCI primaria. En algunas modalidades, el paciente humano tiene TCI secundaria. En algunas modalidades, el paciente humano tiene TCI crónica. En algunas modalidades, el paciente humano tiene TCI recurrente. En algunas modalidades, el paciente humano tiene TCI refractaria.

En algunas modalidades, el paciente humano tiene al menos una característica previa al inicio del período de tratamiento elegida entre:

una edad de 18 años a 80 años;

no existen opciones terapéuticas disponibles y aprobadas;

un recuento de plaquetas inferior a 30.000/ $\mu$ L;

una duración de TCI de al menos un mes;

un historial de haber tomado al menos una terapia previa para la TCI; y

esplenectomía.

En algunas modalidades, el paciente humano tiene al menos 2 características previas al inicio del período de tratamiento elegidas entre:

- una edad de 18 años a 80 años;
- no existen opciones terapéuticas disponibles y aprobadas;
- un recuento de plaquetas inferior a 30.000/ $\mu$ L;
- una duración de TCI de al menos un mes;
- un historial de haber tomado al menos una terapia previa para la TCI; y
- esplenectomía.

En algunas modalidades, el paciente humano tiene al menos 3 características previas al inicio del período de tratamiento elegidas entre:

- una edad de 18 años a 80 años;
- no existen opciones terapéuticas disponibles y aprobadas;
- un recuento de plaquetas inferior a 30.000/ $\mu$ L;
- una duración de TCI de al menos un mes;
- un historial de haber tomado al menos una terapia previa para la TCI; y
- esplenectomía.

En algunas modalidades, el paciente humano tiene al menos 4 características previas al inicio del período de tratamiento elegidas entre:

- una edad de 18 años a 80 años;
- no existen opciones terapéuticas disponibles y aprobadas;
- un recuento de plaquetas inferior a 30.000/ $\mu$ L;
- una duración de TCI de al menos un mes;
- un historial de haber tomado al menos una terapia previa para la TCI; y
- esplenectomía.

En algunas modalidades, el paciente humano tiene al menos 5 características previas al inicio del período de tratamiento elegidas entre:

- una edad de 18 años a 80 años;

- no existen opciones terapéuticas disponibles y aprobadas;
- un recuento de plaquetas inferior a 30.000/ $\mu$ L;
- una duración de TCI de al menos un mes;
- un historial de haber tomado al menos una terapia previa para la TCI; y
- esplenectomía.

En algunas modalidades, el paciente humano tiene todas las siguientes características previas al inicio del período de tratamiento:

- una edad de 18 años a 80 años;
- no existen opciones terapéuticas disponibles y aprobadas;
- un recuento de plaquetas inferior a 30.000/ $\mu$ L;
- una duración de TCI de al menos un mes;
- un historial de haber tomado al menos una terapia previa para la TCI; y
- esplenectomía.

En algunas modalidades, el paciente humano tiene entre 21 y 74 años antes del inicio del período de tratamiento.

En algunas modalidades, el paciente humano tiene 2 recuentos de plaquetas de menos de 30.000/ $\mu$ L antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene 2 recuentos de plaquetas de menos de 30.000/ $\mu$ L antes del inicio del período de tratamiento, en donde los 2 recuentos se miden con no menos de 7 días de diferencia. En algunas modalidades, el paciente humano tiene 2 recuentos de plaquetas de menos de 30.000/ $\mu$ L antes del inicio del período de tratamiento, en donde los 2 recuentos se miden con no menos de 7 días de diferencia en los 15 días anteriores al inicio del período de tratamiento.

En algunas modalidades, el paciente humano tiene un recuento de plaquetas de menos de 30.000/ $\mu$ L durante al menos 2 recuentos de plaquetas consecutivos antes del

inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un recuento de plaquetas de menos de 30.000/ $\mu$ L durante al menos 2 recuentos de plaquetas consecutivos antes del inicio del período de tratamiento, en donde los 2 recuentos se miden con no menos de 7 días de diferencia. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un recuento de plaquetas de menos de 30.000/ $\mu$ L durante al menos 2 recuentos de plaquetas consecutivos antes del inicio del período de tratamiento, en donde los 2 recuentos se miden con no menos de 7 días de diferencia en los 15 días anteriores al inicio del período de tratamiento.

En algunas modalidades, el promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del paciente humano antes del inicio del período de tratamiento es de 3.000/ $\mu$ L a 28.000/ $\mu$ L. En algunas modalidades, el promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del paciente humano antes del inicio del período de tratamiento es de 3.000/ $\mu$ L a 28.000/ $\mu$ L, en donde los dos recuentos se miden con no menos de 7 días de diferencia. En algunas modalidades, el promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del paciente humano antes del inicio del período de tratamiento es de 3.000/ $\mu$ L a 28.000/ $\mu$ L, en donde los dos recuentos se miden con no menos de 7 días de diferencia en los 15 días anteriores al inicio del período de tratamiento.

En algunas modalidades, el promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del paciente humano antes del inicio del período de tratamiento es de 3.000/ $\mu$ L a 33.000/ $\mu$ L. En algunas modalidades, el promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del paciente humano antes del inicio del período de tratamiento es de 3.000/ $\mu$ L a 33.000/ $\mu$ L, en donde los dos recuentos se miden con no menos de 7 días de diferencia. En algunas modalidades, el promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del paciente humano antes del inicio del período de tratamiento es de 3.000/ $\mu$ L a 33.000/ $\mu$ L, en donde los dos recuentos se miden con no menos de 7 días de diferencia

en los 15 días anteriores al inicio del período de tratamiento.

En algunas modalidades, el promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del paciente humano antes del inicio del período de tratamiento y el recuento de plaquetas del paciente humano el primer día del período de tratamiento es de 3.000/ $\mu$ L a 28.000/ $\mu$ L. En algunas modalidades, el promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del paciente humano antes del inicio del período de tratamiento, en donde los dos recuentos se miden con no menos de 7 días de diferencia, y el recuento de plaquetas del paciente humano el primer día del tratamiento el período es de 3.000/ $\mu$ L a 28.000/ $\mu$ L. En algunas modalidades, el promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del paciente humano antes del inicio del período de tratamiento, en donde los dos recuentos se miden con no menos de 7 días de diferencia en los 15 días anteriores al inicio del período de tratamiento, y el recuento de plaquetas del paciente humano el primer día del período de tratamiento es de 3.000/ $\mu$ L a 28.000/ $\mu$ L.

En algunas modalidades, el promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del paciente humano antes del inicio del período de tratamiento y el recuento de plaquetas del paciente humano el primer día del período de tratamiento es de 3.000/ $\mu$ L a 15.000/ $\mu$ L. En algunas modalidades, el promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del paciente humano antes del inicio del período de tratamiento, en donde los dos recuentos se miden con no menos de 7 días de diferencia, y el recuento de plaquetas del paciente humano el primer día del tratamiento el período es de 3.000/ $\mu$ L a 15.000/ $\mu$ L. En algunas modalidades, el promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del paciente humano antes del inicio del período de tratamiento, en donde los dos recuentos se miden con no menos de 7 días de diferencia en los 15 días anteriores al inicio del período de tratamiento, y el recuento de plaquetas del paciente humano el primer día del período de tratamiento es de 3.000/ $\mu$ L a 15.000/ $\mu$ L.

En algunas modalidades, el promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del paciente humano antes del inicio del período de tratamiento y el recuento de plaquetas del paciente humano el primer día del período de tratamiento es de 3.000/ $\mu$ L a 33.000/ $\mu$ L. En algunas modalidades, el promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del paciente humano antes del inicio del período de tratamiento, en donde los dos recuentos se miden con no menos de 7 días de diferencia, y el recuento de plaquetas del paciente humano el primer día del tratamiento el período es de 3.000/ $\mu$ L a 33.000/ $\mu$ L. En algunas modalidades, el promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del paciente humano antes del inicio del período de tratamiento, en donde los dos recuentos se miden con no menos de 7 días de diferencia en los 15 días anteriores al inicio del período de tratamiento, y el recuento de plaquetas del paciente humano el primer día del período de tratamiento es de 3.000/ $\mu$ L a 33.000/ $\mu$ L.

En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 2 meses antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 3 meses antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 4 meses antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 5 meses antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 6 meses antes del inicio del período de tratamiento.

En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 1 año antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 2 años antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 3 años antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante

al menos 4 años antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 5 años antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 6 años antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 7 años antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 8 años antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 9 años antes del inicio del período de tratamiento.

En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 10 años antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 20 años antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 30 años antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 40 años antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tuvo TCI durante al menos 50 años antes del inicio del período de tratamiento.

En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado de 1 a 41 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado de 1 a 54 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento.

En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos una terapia previa para la TCI antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos 2 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos 3 terapias

previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos 4 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos 5 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos 6 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos 7 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos 8 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos 9 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento.

En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos 10 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos 15 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos 20 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos 25 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos 30 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos 35 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento. En algunas

modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos 40 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos 45 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento. En algunas modalidades, el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos 50 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento.

En algunas modalidades, la al menos una terapia previa para la TCI se elige entre corticosteroides, agonistas del receptor de trombopoyetina, inmunoglobulina intravenosa, inmunoglobulina anti-D y rituximab.

En algunas modalidades, el paciente humano se sometió a una esplenectomía antes del inicio del período de tratamiento.

En algunas modalidades, el al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables se administra como monoterapia.

En algunas modalidades, el al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables se administra combinado con al menos una terapia concomitante para la TCI.

En algunas modalidades, la al menos una terapia concomitante para la TCI se elige entre corticosteroides y agonistas del receptor de trombopoyetina. En algunas modalidades, la al menos una terapia concomitante para la TCI se elige entre corticosteroides, eltrombopag y romiplostim.

En algunas modalidades, el al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables comprende al menos un compuesto elegido entre el isómero (E) de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidino-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En algunas modalidades, el al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables comprende al menos un compuesto elegido entre el isómero (Z) de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidino-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En algunas modalidades, el al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables comprende una mezcla de isómeros (E) y (Z) de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidino-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores.

En algunas modalidades, el al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables consiste en al menos un compuesto elegido entre el isómero (E) de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidino-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En algunas modalidades, el al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables consiste en al menos un compuesto elegido entre el isómero (Z) de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidino-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En algunas modalidades, el al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables consiste en una mezcla de isómeros (E) y (Z) de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidino-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores.

En algunas modalidades, la presente divulgación está dirigida a un método para tratar la trombocitopenia inmunitaria en un paciente humano que comprende: administrar al paciente una dosis elegida entre 400 mg una vez al día (QD), 300 mg dos veces al día (BID) y 400 mg BID de 2-[(3R)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]-pirimidin-1-il]piperidino-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (PRN1008).

En algunas modalidades, PRN1008 comprende una mezcla de isómeros (E) y (Z) de 2-[(3R)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]-pirimidin-1-il]piperidino-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo. Adicionalmente, en algunas modalidades, PRN1008 se formula como una composición farmacéutica y la composición farmacéutica comprende uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, en algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende celulosa microcristalina, crospovidona y estearilfumarato de sodio con una película de recubrimiento.

En algunas modalidades de la presente divulgación, el método comprende adicionalmente repetir la administración de PRN1008 al paciente durante un período de tratamiento. Además, en algunas modalidades, el período de tratamiento oscila de 28 días a 168 días, durante un mínimo de 8 días o de 8 días a 28 días.

En algunas modalidades, la presente divulgación establece que antes de la administración, el recuento de plaquetas del paciente es inferior a 30.000/ $\mu$ L para dos o más recuentos de plaquetas consecutivos. Además, en algunas modalidades, después de la administración durante un período de tratamiento, el paciente obtiene dos o más recuentos de plaquetas consecutivos, separados por al menos 5 días, de  $\geq 50.000/\mu$ L; el período de tratamiento oscila de 28 días a 168 días. Además, en algunas modalidades, después de la administración durante un período de tratamiento, el paciente tiene una

respuesta estable de un recuento de plaquetas mayor o igual a 50.000/ $\mu$ l durante el período de tratamiento y un aumento del recuento de plaquetas de  $\geq$  20.000/ $\mu$ l desde el momento inicial.

En algunas modalidades, la presente divulgación establece que antes de la administración, el paciente tiene trombocitopenia idiopática recurrente o refractaria, que es primaria o secundaria a otras enfermedades que afectan al paciente. Por ejemplo, en algunas modalidades, el paciente tiene TCI secundaria. En algunas modalidades, al paciente se le administra una dosis de 400 mg QD.

En algunas modalidades, la presente divulgación está dirigida al caso en el que el paciente también esté tomando uno o más medicamentos concomitantes. Por ejemplo, en algunas modalidades, uno o más medicamentos concomitantes se eligen entre corticosteroides, eltrombopag y romiplostim.

En algunas modalidades, la presente divulgación está dirigida a un método para tratar la trombocitopenia inmunitaria en un paciente humano que comprende: administrar al paciente una dosis elegida entre 400 mg una vez al día (QD), 300 mg dos veces al día (BID) y 400 mg BID de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidino-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (PRN1008), en donde antes de la administración, el recuento de plaquetas del paciente es inferior a 30.000/ $\mu$ l durante dos o más recuentos de plaquetas consecutivos, y en donde después de la administración, el paciente tiene una respuesta estable de un recuento de plaquetas mayor o igual a 50.000/ $\mu$ L durante el período de tratamiento.

En algunas modalidades, la presente divulgación está dirigida a un método para tratar la trombocitopenia inmunitaria en un paciente humano que comprende: administrar al paciente una dosis elegida entre 400 mg una vez al día (QD), 300 mg dos veces al día (BID) y 400 mg BID de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-

d]pirimidin-1-il]piperidino-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (PRN1008), en donde antes de la administración, el recuento de plaquetas del paciente es inferior a 30.000/ $\mu$ l durante dos o más recuentos de plaquetas consecutivos, y después de la administración durante un período de tratamiento, el paciente obtiene dos o más recuentos de plaquetas consecutivos, separados por al menos 5 días, de  $\geq$  50.000/ $\mu$ l y un aumento del recuento de plaquetas de  $\geq$  20.000/ $\mu$ l desde el momento inicial.

**Composiciones Farmacéuticas:**

En algunas modalidades de la presente divulgación, PRN1008 se administra como parte de una composición farmacéutica que comprende: al menos un compuesto seleccionado entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables; y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, la composición farmacéutica se presenta en forma de al menos un comprimido.

En algunas modalidades de la presente divulgación, PRN1008 se administra por vía oral como parte de una composición farmacéutica que comprende: al menos un compuesto seleccionado entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables; y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, la composición farmacéutica se presenta en forma de al menos un comprimido. En algunas modalidades, la composición farmacéutica se presenta en forma de al menos un comprimido que comprende 100 mg o 300 mg de PRN1008. En algunas modalidades, la composición farmacéutica se presenta en forma de al menos un comprimido que comprende 100 mg de PRN1008. En algunas modalidades, la composición farmacéutica se presenta en forma de al menos un comprimido que comprende 300 mg de PRN1008.

En algunas modalidades, PRN1008 se administra en forma de comprimido recubierto con película.

En algunas modalidades de la presente divulgación, PRN1008 se administra en forma de al menos un comprimido que comprende: al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables; y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, PRN1008 se administra en forma de al menos un comprimido que comprende: al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables; al menos una carga; al menos un disgregante; al menos un lubricante; y al menos un recubrimiento de película. En algunas modalidades, la al menos una carga es celulosa microcristalina. En algunas modalidades, el al menos un disgregante es crospovidona. En algunas modalidades, el al menos un lubricante es estearilfumarato de sodio.

En algunas modalidades de la presente divulgación, PRN1008 se administra en forma de al menos un comprimido que comprende: 100 mg de al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables; y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, PRN1008 se administra en forma de al menos un comprimido que comprende: 100 mg de al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables; al menos una carga; al menos un disgregante; al menos un lubricante; y al menos un recubrimiento de película. En algunas modalidades, la al menos una carga es celulosa microcristalina. En algunas modalidades, el al menos un disgregante es crospovidona. En algunas modalidades, el al menos un lubricante es estearilfumarato de sodio.

En algunas modalidades de la presente divulgación, PRN1008 se administra en forma de al menos un comprimido que comprende: 300 mg de al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables; y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, PRN1008 se administra en forma de al menos un comprimido que comprende: 300 mg de al menos

un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables; al menos una carga; al menos un disgregante; al menos un lubricante; y al menos un recubrimiento de película. En algunas modalidades, la al menos una carga es celulosa microcristalina. En algunas modalidades, el al menos un disgregante es crospovidona. En algunas modalidades, el al menos un lubricante es estearilfumarato de sodio.

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

En algunas modalidades, PRN1008 se administra con alimentos.

En algunas modalidades, PRN1008 se administra sin alimentos.

La proporción y la naturaleza de cualquier excipiente farmacéuticamente aceptable se pueden determinar mediante la vía de administración elegida y la práctica farmacéutica habitual. Excepto en la medida en que cualquier excipiente convencional farmacéuticamente aceptable sea incompatible con PRN1008, por ejemplo, al producir algún efecto biológico indeseable o al interactuar de otra manera de manera nociva con cualquier otro componente de la composición farmacéutica, se contempla que su uso esté dentro del alcance de esta divulgación.

Algunos ejemplos no limitantes 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., carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; (4) polvo de tragacanto; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tales como, p. ej., manteca de cacao y ceras para supositorios; (9) aceites, tales como, p. ej., aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; (10) glicoles, tales como, p. ej., propilenglicol; (11) polioles, tales como, p. ej., glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; (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 libre de pirógenos; (17) solución salina isotónica; (18) solución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) soluciones tampón de fosfato; y (21) otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas.

Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ª 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 divulgan ejemplos adicionales no limitantes de excipientes farmacéuticamente aceptables, así como técnicas conocidas para preparar y utilizar los mismos.

Un experto en la técnica puede seleccionar fácilmente la forma y vía de administración apropiadas dependiendo del trastorno o afección que se vaya a tratar, la fase del trastorno o afección y otras circunstancias relevantes.

### **EJEMPLOS**

Se pretende que el siguiente ejemplo sea ilustrativo y no se pretende de ninguna manera que limite el alcance de la divulgación.

#### **Abreviaturas:**

|         |                                                       |
|---------|-------------------------------------------------------|
| EA      | Evento adverso                                        |
| ALP     | Fosfatasa alcalina                                    |
| ALT     | Alanina aminotransferasa                              |
| RAN     | Recuento absoluto de neutrófilos                      |
| aPTT    | Tiempo de tromboplastina parcial activado             |
| AST     | Aspartato aminotransferasa                            |
| AUC     | Área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo |
| bid/BID | Dos veces al día (mañana y tarde)                     |
| PA      | Presión arterial                                      |

|           |                                                                                     |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| BTK       | Tirosina quinasa de Bruton                                                          |
| AC        | Autoridad competente                                                                |
| HC        | Hemograma completo                                                                  |
| IC        | Intervalo de confianza                                                              |
| CL/F      | Aclaramiento total aparente del fármaco en plasma después de la administración oral |
| LLC       | Leucemia linfocítica crónica                                                        |
| Cmax      | Concentración plasmática máxima observada                                           |
| CPK       | Creatina fosfoquinasa                                                               |
| CRF       | Formulario de notificación de caso                                                  |
| CRO       | Organización de investigación por contrato                                          |
| CTCAE     | Criterios de terminología común para los EA                                         |
| CYP       | Citocromo P450                                                                      |
| D         | Día                                                                                 |
| TLD       | Toxicidad limitante de la dosis                                                     |
| CE        | Comité de Ética                                                                     |
| ECG       | Electrocardiograma                                                                  |
| CED       | Captura electrónica de datos                                                        |
| EQ-5D VAS | Escala analógica visual de 5 dimensiones Euro-QoL                                   |
| FSH       | Hormona estimulante del folículo                                                    |
| BPC       | Buenas Prácticas Clínicas                                                           |
| TFG       | Tasa de filtración glomerular                                                       |
| H2        | Histamina dos (receptor)                                                            |
| VHC       | Virus de la Hepatitis C                                                             |
| HDPE      | Polietileno de alta densidad                                                        |

|         |                                                                                  |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------|
| VIH     | Virus de la Inmunodeficiencia Humana                                             |
| FC      | Frecuencia cardíaca                                                              |
| FI      | Folleto del Investigador                                                         |
| CIH     | Conferencia Internacional sobre Armonización                                     |
| IDSM    | Supervisor de Seguridad de Datos Independiente                                   |
| LI      | Liberación inmediata                                                             |
| IRB     | Junta de Revisión Institucional (Comité de Ética de Investigación Humana)        |
| TCI     | Púrpura Trombocitopénica Inmunitaria                                             |
| TCI-BAT | Herramienta de evaluación del sangrado de la púrpura trombocitopénica idiopática |
| IGIV    | Inmunoglobulina intravenosa                                                      |
| LPLV    | Última visita al último participante                                             |
| LTE     | Extensión a largo plazo                                                          |
| MAD     | Dosis múltiple ascendente (ensayo)                                               |
| MedDRA  | Diccionario Médico para Actividades Reguladoras                                  |
| NK      | Asesino natural (célula)                                                         |
| AINE    | Fármaco Antiinflamatorio No Esteroideo                                           |
| OTC     | Sin receta                                                                       |
| PK      | Farmacocinética                                                                  |
| PT/INR  | Tiempo de protrombina/Relación Normalizada Internacional                         |
| PV      | Pénfigo vulgar                                                                   |
| PVG     | Farmacovigilancia                                                                |
| qd/QD   | Una vez al día                                                                   |
| CdV     | Calidad de Vida                                                                  |

|           |                                                                           |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------|
| QTcF      | Intervalo QT corregido por frecuencia cardíaca (Corrección de Fridericia) |
| FR        | Frecuencia respiratoria                                                   |
| EAG       | Evento adverso grave                                                      |
| SAP       | Plan Analítico Estadístico                                                |
| SI        | Système international d'unités (Sistema internacional de unidades)        |
| SMC       | Comité de Supervisión de Seguridad                                        |
| SUSAR     | Sospecha de Reacción Adversa Grave Inesperada                             |
| EAET      | Evento adverso emergente del tratamiento                                  |
| Tmax      | Tiempo de concentración plasmática máxima observada                       |
| TPO       | Trombopoyetina                                                            |
| $t_{1/2}$ | Semivida de eliminación                                                   |
| ULN       | Límite superior de la normalidad                                          |
| USUBJID   | Identificador de sujeto único                                             |
| VAS       | Escala analógica visual                                                   |
| WBC       | glóbulos blancos glóbulos blancos                                         |
| WHODD     | Diccionario de medicamentos de la Organización Mundial de la Salud        |

**Ejemplo 1: Estudio de fase 1/2, de búsqueda de dosis, abierto y adaptativo que investiga la seguridad, la farmacocinética y la actividad clínica de PRN1008, un inhibidor oral de BTK, en pacientes con trombocitopenia inmunitaria recurrente/refractaria**

Un ensayo clínico de fase 1/2 en curso (NCT03395210) que investiga la seguridad, la farmacocinética y la actividad clínica de PRN1008, un inhibidor oral de BTK,

en pacientes con trombocitopenia inmunitaria (TCI) recurrente/refractaria comenzó a inscribir pacientes el 22 de marzo de 2018. Hasta el 6 de octubre de 2020, la fecha estimada de finalización primaria del estudio es septiembre de 2022, con una fecha estimada de finalización del estudio de septiembre de 2023. Hasta la fecha, PRN1008 ha sido bien tolerado en pacientes con TCI sin eventos hemorrágicos o trombóticos notificados relacionados con el tratamiento. Por otra parte, se han observado resultados preliminares positivos en una población de pacientes refractarios y altamente resistentes al tratamiento.

Los criterios de inclusión clave para el estudio de fase 1/2 son: adultos de 18 a 80 años con TCI recurrente/refractaria; TCI primaria o secundaria a otras enfermedades (p. ej., lupus eritematoso sistémico, leucemia linfocítica crónica); ninguna otra opción de tratamiento disponible/aprobada;  $\geq 2$  recuentos de plaquetas  $< 30.000/\mu\text{l}$  en el ingreso al estudio; y función hematológica, hepática y renal adecuada. Los criterios clave de exclusión incluyeron: mujeres embarazadas o lactantes; abuso actual de drogas o alcohol; antecedentes de trasplante de órganos sólidos; y detección positiva de VIH, hepatitis B o hepatitis C. Los pacientes inscritos tienen recuentos bajos de plaquetas, han recaído o han sido refractarios a terapias previas sin opciones terapéuticas disponibles y aprobadas y pueden continuar con corticosteroides y/o miméticos de trombopoyetina durante el estudio. Por ejemplo, se permite el tratamiento concomitante estable con corticosteroides (CS) o agonistas del receptor de trombopoyetina (AR-TPO) durante el estudio.

El tamaño de la muestra empleado en el estudio se basa en consideraciones clínicas con la intención de obtener un nivel de confianza suficientemente alto en los resultados del estudio utilizando métodos de aproximación normales.

La parte completa del estudio de aumento de la dosis intrapaciente de PRN1008

utilizó un diseño 3+3. Específicamente, si se observaba respuesta en 1 de 3 pacientes, se añadían 3 pacientes más al nivel de dosis. Sin embargo, si no se observaba una respuesta en 3 pacientes durante 28 días, se bajaba la dosis y se administraban a los pacientes dosis más altas y todos los pacientes reclutados posteriormente comenzaban el tratamiento con la dosis más alta. Durante la parte de aumento de la dosis, los pacientes recibieron dosis orales de PRN1008 durante un período de tratamiento activo de 24 semanas a dosis de 200 y 400 mg qd y 300 y 400 mg bid. Si los pacientes mostraban una respuesta a una dosis inicial, el paciente continuaba con esa dosis (**FIG. 2**). Si el paciente no respondía a la dosis inicial, se aumentaba la dosis a una dosis mayor. Los pacientes fueron controlados con frecuencia mediante recuentos de plaquetas semanales y hemogramas completos (HC) durante todo el período de tratamiento activo. Las muestras PK se recogieron de forma intensiva el primer día de cada nuevo nivel de dosis más alto y en momentos aleatorios después de la dosificación en cada visita de seguimiento del tratamiento para evaluar la respuesta a la dosis. En el estudio de aumento de dosis también se emplearon otras evaluaciones clínicas y de laboratorio convencionales de pacientes con TCI, incluida una evaluación de hemorragia (TCI-BAT; Rodeghiero 2013) que se ha utilizado en ensayos anteriores de TCI.

El objetivo de seguridad del estudio de fase 1/2 es caracterizar la seguridad y tolerabilidad de hasta cuatro niveles de dosis de PRN1008 en pacientes con TCI. En el estudio, la seguridad se evalúa por la incidencia, la gravedad y la relación de los EAET, incluidos los cambios clínicamente significativos en el examen físico, las pruebas de laboratorio y los signos vitales. Los eventos adversos se clasifican como emergentes del tratamiento después de recibir la primera dosis de PRN1008. Los EAET en el período de seguimiento posterior al tratamiento también se evalúan y examinan en busca de una posible relación con el tratamiento anterior con PRN1008. Los EAET incluyen todos los

EA que comienzan en o después de la primera dosis del medicamento del estudio, o los EA que están presentes antes de la primera dosis del medicamento del estudio, pero su gravedad o relación aumentan después de la primera dosis del medicamento del estudio hasta e incluida la fecha de dosificación del medicamento del estudio final. Dentro de cada plazo preferido, los pacientes se cuentan solo una vez si tuvieron más de un evento notificado durante el período de dosificación.

El objetivo farmacocinético del estudio es caracterizar la farmacocinética de PRN1008 en pacientes con TCI. Los parámetros PK plasmáticos ( $C_{max}$ ,  $T_{max}$ , AUC,  $t_{1/2}$ , V/F, CL/F) de PRN1008 en pacientes con TCI se evalúan en cada paciente basándose en un muestreo frecuente el Día 1 de un nuevo nivel de dosificación más alto y se notifican por dosis y, en su caso, en general. Se emplea el análisis no compartimental para obtener los parámetros PK para cada individuo. Los resultados se notifican mediante estadísticas descriptivas y los análisis exploratorios pueden agrupar estos datos con los datos de otros estudios de PRN1008.

Los objetivos de eficacia del estudio incluyen: (1) explorar la actividad clínica de hasta cuatro niveles de dosis de PRN1008 en pacientes con TCI recurrente/refractaria (200 y 400 mg qd; 300 y 400 mg bid); y (2) identificar un posible régimen de dosis para utilizar en estudios futuros de PRN1008 en pacientes con TCI. La parte del estudio de búsqueda de dosis/aumento de dosis se ha completado, y todos los pacientes inscritos están siendo tratados actualmente con 400 mg bid.

En la Parte A del estudio, la principal medida de resultado de eficacia es el aumento consecutivo de los recuentos de plaquetas, es decir, dos o más recuentos de plaquetas consecutivos  $\geq 50.000/\mu\text{L}$  sin necesidad de medicación de rescate. Específicamente, la Parte A examina la proporción de pacientes capaces de lograr dos o más recuentos de plaquetas consecutivos, separados por al menos 5 días, de  $\geq$

50.000/ $\mu$ L y un aumento del recuento de plaquetas de  $\geq 20.000/\mu$ L desde el momento inicial, sin el uso de medicación de rescate, en las 4 semanas previas al último recuento elevado de plaquetas. El análisis del criterio de valoración de eficacia principal es una regresión logística ponderada, con el indicador binario de la respuesta plaquetaria como variable dependiente y el nivel de dosis en mg totales por día como covariable, ponderado por el número de días que el paciente recibió la dosis.

Los criterios de valoración de eficacia adicionales incluyen: 2 recuentos de plaquetas cualesquiera  $\geq 50.000/\mu$ L; respuestas plaquetarias a lo largo del tiempo, por duración del tratamiento y beneficio clínico ( $\geq 30.000/\mu$ L); respuesta estable (recuentos de plaquetas  $\geq 50.000/\mu$ L en 50% de las visitas durante 4 de las últimas 8 semanas de tratamiento activo). Por ejemplo, los criterios de valoración de eficacia secundarios del estudio incluyen: (1) proporción de pacientes capaces de lograr dos o más recuentos de plaquetas de  $\geq 50.000/\mu$ L y un aumento del recuento de plaquetas de  $\geq 20.000/\mu$ L desde el momento inicial en cualquier momento (durante el tratamiento o durante el seguimiento) sin uso de medicación de rescate en las 4 semanas previas al último recuento elevado de plaquetas; (2) proporción de pacientes capaces de lograr dos o más recuentos de plaquetas, separados por al menos 5 días, lo que representa un aumento del recuento de plaquetas de  $\geq 20.000/\mu$ L desde el momento inicial, por nivel de dosis, sin uso de medicación de rescate en las 4 semanas anteriores al último recuento elevado de plaquetas; (3) proporción de pacientes capaces de lograr dos o más recuentos de plaquetas, separados por al menos 5 días, de  $\geq 100000/\mu$ L, por nivel de dosis, sin uso de medicación de rescate en las 4 semanas anteriores al último recuento elevado de plaquetas; (4) cambio desde el momento inicial hasta el promedio de los dos últimos recuentos de plaquetas en cada nivel de dosificación; (5) tiempo hasta la primera respuesta plaquetaria (como se define en el criterio de valoración principal); (6)

proporción de pacientes que reciben medicación de rescate en cada nivel de dosificación y en general; (7) proporción de pacientes con un evento hemorrágico de Grado 2 o superior en cada nivel de dosificación y en general; (8) escala de sangrado (escala TCI-BAT) al final del período de tratamiento para cada nivel de dosificación; y (9) proporción de pacientes que completaron 24 semanas de tratamiento y demostraron una respuesta plaquetaria definida como recuentos de plaquetas  $\geq 50.000/\mu\text{l}$  en  $\geq 50\%$  de las visitas durante las últimas 8 semanas del período de tratamiento activo.

Los objetivos exploratorios del estudio incluyen: el efecto de PRN1008 sobre los niveles de autoanticuerpos plaquetarios; el efecto de PRN1008 sobre marcadores de hemólisis; el efecto de PRN1008 sobre los niveles de trombopoyetina (TPO); el efecto de PRN1008 sobre la calidad de vida (CdV) utilizando la escala analógica visual de 5 dimensiones Euro CdV (EQ-5D VAS); y análisis/identificación de metabolitos en plasma para PRN1008.

#### **Justificación de las dosis utilizadas y duración del estudio:**

Un estudio de búsqueda de dosis abierto y adaptativo que utiliza un aumento de dosis intrapaciente basado en reglas es un diseño de fase 1/2 apropiado para evaluar la seguridad y el efecto de PRN1008 en pacientes con TCI, una enfermedad autoinmunitaria relativamente rara. El diseño del estudio es similar al utilizado para estudiar la eficacia y la seguridad iniciales del inhibidor de la tirosina quinasa disponible por vía oral fostamatinib en la TCI (Podolanczuk et al., 2009).

La dosis y la exposición exploradas en este estudio han sido previamente bien toleradas en estudios en seres humanos y sus interrelaciones bien caracterizadas. Las plaquetas expresan altos niveles de BTK; sin embargo, existen vías de señalización alternativas que evitan la señalización de BTK para conservar las funciones plaquetarias normales. PRN1008 no tuvo ningún efecto sobre la agregación de plaquetas de la sangre

de voluntarios sanos o pacientes con TCI sometidos a prueba *ex vivo* ( $\leq 1 \mu\text{M}$ ) utilizando un panel normalizado de agonistas de plaquetas (**FIG. 3A, 3B**). Por ejemplo, el tratamiento *ex vivo* con PRN1008 a concentraciones clínicamente relevantes no afectó a la agregación plaquetaria inducida por colágeno en muestras de plaquetas de pacientes normales o con TCI, ni interfirió en las respuestas a todos los demás agonistas plaquetarios probados. Por el contrario, el inhibidor de BTK ibrutinib tiene efectos significativos sobre la agregación de plaquetas en voluntarios sanos (**FIG. 4**).

Basándose en la ocupación de BTK en un modelo de ratón de trombocitopenia inmunitaria provocada por antiplaquetarios, se esperaba que la dosis inicial en seres humanos de 200 mg qd produjera una mejora mínima en los recuentos de plaquetas. En ese modelo, una dosis de 10 mg/kg/día se asoció con una ocupación media de BTK de 51% 1 hora después de la dosis, junto con un ligero aumento en el recuento de plaquetas sobre el control de vehículo (disminución media de plaquetas de 83,1% desde el momento inicial para el vehículo con sensibilización con antiplaquetario), en comparación con una disminución de plaquetas de 71,9% para PRN1008 de 10 mg/kg/d). La dosis máxima de 40 mg/kg/d en ese modelo dio como resultado una ocupación máxima de BTK de 91%, igualando las ocupaciones máximas esperadas con las dosis máximas de 400 mg QD y 400 mg BID. Se esperaba que la dosis de 400 mg BID produjera las ocupaciones de BTK mínimas más altas o previas a la dosis de aproximadamente 70% frente a 50% para la dosificación QD, a la vez que tenía valores máximos similares. Se cree que es poco probable que una dosis superior a 400 mg BID dé como resultado una mayor inhibición de la diana.

En estudios anteriores, no se ha observado acumulación en la exposición con dosis múltiples de PRN1008 cuando se administra una vez al día, observándose una pequeña cantidad de acumulación con la dosificación dos veces al día.

La enfermedad ampollar pénfigo es una enfermedad impulsada por autoanticuerpos como la TCI. En el Estudio PRN1008-005, se observó un inicio rápido del efecto clínico en la mayoría de los pacientes con pénfigo en el plazo de 4 semanas, con una mejora continua hasta niveles muy bajos de inflamación de la piel al final de las 12 semanas de terapia. Por lo tanto, los ciclos de 28 días para evaluar la respuesta plaquetaria inicial y desencadenar el aumento de la dosis intrapaciente se consideraron apropiados para estudiar la TCI. Además, se prefirió un período de tratamiento general de 24 semanas para el estudio de búsqueda de dosis para permitir que todos los pacientes aumentaran potencialmente la dosis a las dosis más altas y fueran evaluados completamente a esas dosis.

**Diseño de estudio de aumento de dosis:**

Los pacientes en la parte del estudio de aumento de dosis fueron asignados a 4 cohortes, como se muestra en la Tabla 1. Los niveles de dosis iniciales fueron 200 mg QD; 400 mg QD; 600 mg por día (300 mg BID); 800 mg por día (400 mg BID). Debido al diseño del estudio, no todos los pacientes recibieron necesariamente todos los niveles de dosis que se muestran en la Tabla 1. Las "cohortes centinela" a cada nivel de dosis consistieron en los primeros 3 pacientes, o 6, si se añadían 3 adicionales para un evento de toxicidad limitante de la dosis (TLD) o respuesta plaquetaria (tal como se define en el criterio de valoración principal y sostenido durante al menos 3 de 4 recuentos de plaquetas consecutivos a cualquier nivel de dosis). Para ser evaluables en una cohorte centinela, los pacientes deben tener un cumplimiento  $\geq 75\%$  durante el período de dosificación de 28 días.

Las siguientes reglas de aumento de dosis se aplicaron en el estudio. La dosis de los pacientes individuales aumenta a niveles de dosis sucesivos a menos que se retiren, tengan una respuesta plaquetaria al nivel de dosis actual o se haya determinado

que el siguiente nivel de dosis no es elegible para más inscripciones debido a problemas de seguridad. A los pacientes que experimenten una respuesta plaquetaria (como se define para el criterio de valoración principal) no se les aumentará la dosis en el siguiente ciclo. Si no experimentan una respuesta plaquetaria durante el segundo ciclo del mismo nivel de dosis, se les puede aumentar la dosis para el siguiente ciclo. Si posteriormente requieren medicación de rescate debido a que la respuesta de las plaquetas fue solo transitoria, estos pacientes interrumpirán el estudio. Los pacientes que experimenten una TLD interrumpirán el estudio. Además, lo interrumpirán las pacientes embarazadas y los pacientes con pruebas de función hepática anormales que sugieran DILI, definidas como: CTCAE  $\geq$  elevación de Grado 3 de ALT y/o AST (es decir, ALT o AST  $>5 \times$ LSN) o ALT o AST  $>3 \times$ LSN con bilirrubina total  $>2 \times$ LSN sin ALP  $> 2 \times$ ULN en ausencia de otra causa.

El período de evaluación de TLD para cualquier paciente se define como la duración de la dosificación de PRN1008. La toxicidad limitante de la dosis en el estudio de fase 1/2, incluido el estudio de aumento de dosis completado, se establece de la siguiente manera. La TLD hematológica se determina basándose en: ANC  $< 500/\mu\text{L}$  durante  $\geq 5$  días; disminución de la hemoglobina de Grado 3 o superior en ausencia de una disminución de la hemoglobina de Grado 2 preexistente; neutropenia febril, con recuento absoluto de neutrófilos (RAN)  $< 1000/\text{mm}^3$  y temperatura única  $> 38,3$  grados C (101 grados F) o una temperatura sostenida de  $\geq 38$  °C (100,4 °F) durante más de una hora (CTCAE, versión 4.0); y evento hemorrágico de grado  $\geq 3$  o superior que requiere transfusión de plaquetas. La TLD no hematológica se considera cualquier toxicidad no hematológica  $>$  Grado 3 según los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE) del NCI, versión 4.0, con las siguientes excepciones: EAET de laboratorio que son asintomáticos y regresan al valor inicial o al Grado 1 en el plazo de

7 días; fatiga náuseas, vómitos o diarrea que regresan al momento inicial o al Grado 1 en el plazo de 7 días; y reacciones sistémicas (tales como, por ejemplo, fiebre, dolor de cabeza) que regresan al momento inicial o al Grado 1 en el plazo de 7 días. Cualquier toxicidad que, a discreción del Investigador, se crea que justifica la suspensión del fármaco del estudio durante más de 7 días también se considera TLD.

En la Tabla 1, n indica el reclutamiento esperado en cada cohorte a menos que se observara una respuesta plaquetaria sostenida o una TLD, en cuyo caso se añadirían 3 pacientes adicionales a ese grupo. Un nivel de dosis inicial podría reducirse por futilidad después de evaluar a 3 o 6 pacientes, o mantenerse si se observara eficacia. En particular, no se aumenta la dosis para los pacientes individuales en cada cohorte cuando hay una respuesta plaquetaria a un nivel de dosis más bajo o toxicidad. Si varios niveles de dosis fueran terapéuticos, algunos o todos los pacientes no alcanzarían los niveles de dosis más altos.

**Tabla 1: Dosificación de Cohorte Adaptativa**

| <b>Cohorte</b> | <b>Nivel de dosis de partida (n)</b> | <b>Siguiente nivel de dosis</b> | <b>Siguiente nivel de dosis**</b> | <b>Siguiente nivel de dosis**</b> | <b>Siguiente nivel de dosis**</b> | <b>Siguiente nivel de dosis**</b> |
|----------------|--------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| 1              | 200 mg<br>QD (3-6)                   | 400 mg QD                       | 300 mg<br>BID                     | 400 mg<br>BID                     | 400 mg<br>BID                     | 400 mg<br>BID                     |
| 2              | 400 mg<br>QD ( $\leq 6$ )            | 300 mg<br>BID                   | 400 mg<br>BID                     | 400 mg<br>BID                     | 400 mg<br>BID                     | 400 mg<br>BID                     |
| 3              | 300 mg<br>BID ( $\leq 6$ )           | 400 mg<br>BID                   | 400 mg<br>BID                     | 400 mg<br>BID                     | 400 mg<br>BID                     | 400 mg<br>BID                     |

| <b>Cohorte</b> | <b>Nivel de<br/>dosis de<br/>partida (n)<br/>4 semanas</b> | <b>Siguiente<br/>nivel de<br/>dosis<br/>4 semanas</b> | <b>Siguiente<br/>nivel de<br/>dosis**<br/>4 semanas</b> | <b>Siguiente<br/>nivel de<br/>dosis**</b> | <b>Siguiente<br/>nivel de<br/>dosis**</b> | <b>Siguiente<br/>nivel de<br/>dosis**</b> |
|----------------|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|
| 4              | 400 mg<br>BID ( $\leq 6$ )                                 | 400 mg<br>BID                                         | 400 mg<br>BID                                           | 400 mg<br>BID                             | 400 mg<br>BID                             | 400 mg<br>BID                             |

A cada paciente inscrito en la parte del estudio de aumento de dosis se le permitió ajustar al alza su dosis después de 28 días de terapia con PRN1008 a cada nivel de dosis si no experimentaba una respuesta plaquetaria (como se define en el criterio de valoración principal) o una TLD en el último nivel de dosis. Si experimentaban una respuesta plaquetaria en el primer ciclo a cualquier nivel de dosis, pero no tenían respuesta plaquetaria en el segundo ciclo a esa dosis, podrían aumentar la dosis al final del segundo ciclo. A los pacientes que experimentaron una respuesta plaquetaria (según se define para el criterio de valoración principal) no se les aumentó la dosis en el siguiente ciclo.

Los pacientes podían recibir tratamiento con PRN1008 durante un máximo de 24 semanas, comenzando el Día 1 y finalizando el Día 169 del Estudio, seguido de 4 semanas de seguimiento de seguridad posterior al tratamiento. Sin embargo, los pacientes cuya dosis aumentó a 400 mg BID podrían continuar en el período de tratamiento activo hasta completar las 24 semanas de tratamiento con la dosis de 400 mg BID.

Los pacientes fueron controlados con recuentos semanales de plaquetas y HC durante todo el estudio de aumento de dosis. Además, las muestras PK se recogieron de forma intensiva el primer día de cada nuevo nivel de dosis más alto y en momentos

aleatorios después de la dosificación en cada visita de seguimiento durante el tratamiento.

**Extensión a Largo Plazo (LTE):**

Después de completar un período de tratamiento activo en el estudio de fase 1/2 (tal como, p. ej., el estudio de aumento de dosis), los pacientes que demuestran una respuesta plaquetaria definida como recuentos de plaquetas  $\geq 50.000/\mu\text{L}$  en  $\geq 50\%$  de las visitas durante las últimas 8 semanas del período de tratamiento activo se pueden incorporar a la extensión a largo plazo (LTE) para recibir el fármaco del estudio a la dosis de 400 mg BID. Los pacientes pueden continuar en LTE hasta que el paciente: ya no responda según la respuesta plaquetaria definida en LTE y/o experimente toxicidades que limitan la dosis; el Patrocinador ya no esté desarrollando el fármaco; el programa se detenga por razones de seguridad; o el fármaco esté disponible comercialmente en el país del paciente.

Los pacientes que continúan en LTE serán controlados con recuentos de plaquetas semanales y HC durante los primeros 6 meses, y a continuación mensualmente durante 6 meses adicionales, después una vez cada 3 meses.

Los pacientes que completaron previamente el estudio, respondieron según el requisito de LTE y no experimentaron una TLD fueron elegibles para inscribirse en LTE.

**Medicaciones Concomitantes:**

Todos los pacientes pueden recibir, pero no es obligatorio que los tomen, corticosteroides concomitantes. La dosis debe fijarse ( $\pm 10\%$ ) durante al menos 2 semanas antes del Día 1 y permanecer sin cambios durante todo el estudio a menos que se activen los criterios de rescate. Si el paciente requiere un tratamiento de rescate o aumentos de fármacos concomitantes para la TCI de más del 10% de la dosis diaria del Día 1, el paciente interrumpirá el estudio y recibirá tratamiento de rescate según el patrón

de atención. Es posible que no se aumente la dosis de estos fármacos como parte de la medicación de "rescate".

Todos los pacientes pueden recibir, pero no es obligatorio que estén tomando, eltrombopag o romiplostim. La dosis debe fijarse durante al menos 2 semanas antes del Día 1 y permanecer constante (se permite una variación de 10% con respecto a la dosis diaria del Día 1) durante todo el estudio, a menos que haya problemas de seguridad relacionados con esos fármacos. Es posible que no se aumente la dosis de estos fármacos como parte de la medicación de "rescate".

*In vitro*, PRN1008 es un sustrato de P-gp y CYP3A, y un inhibidor de CYP3A. Cuando se administra conjuntamente con midazolam en voluntarios sanos, se ha demostrado que PRN1008 actúa como un inhibidor moderado de CYP3A, aumentando la exposición a midazolam aproximadamente 3 veces. Se deben evitar los inductores e inhibidores de moderados a fuertes del citocromo P450 3A (CYP3A) durante el estudio, ya que pueden reducir o aumentar la exposición de PRN1008 cuando se administran de forma concomitante. Además, no se permiten fármacos sustrato de CYP3A clínicamente relevantes con una ventana terapéutica estrecha, ya que PRN1008 es un inhibidor de CYP3A de débil a moderado. Otros "sustratos sensibles", si son médicamente necesarios para el paciente, deben controlarse, ya que el uso concurrente con PRN1008 aumentará los niveles en sangre de los fármacos sustrato sensibles.

Los inhibidores de la bomba de protones no están permitidos durante el estudio de fase 1/2, ya que pueden reducir la biodisponibilidad de los comprimidos de PRN1008. La administración conjunta de esomeprazol redujo la exposición de la formulación de comprimidos de PRN1008 en 48% en un estudio anterior, lo que demuestra un impacto del pH gástrico sobre la absorción. Los pacientes podrían cambiar a fármacos bloqueadores de los receptores de H<sub>2</sub> como sustituto. PRN1008 se debe administrar 2

horas o más antes de los fármacos reductores de ácido permitidos.

### **Criterios de Inclusión:**

Los siguientes criterios de inclusión se utilizan para notificar la inscripción de pacientes en el estudio de fase 1/2, incluido, p. ej., el estudio de aumento de dosis.

1. Pacientes masculinos y femeninos, de 18 a 80 años (solo República Checa y Noruega: de 18 a 65 años)
2. TCI relacionada con el sistema inmunitario (tanto primaria como secundaria)
3. Pacientes refractarios o en recaída sin opciones terapéuticas disponibles y aprobadas con un recuento de plaquetas  $<30.000/\mu\text{L}$  en dos ocasiones con no menos de 7 días de diferencia en los 15 días previos al inicio del tratamiento del estudio
4. Historial de respuesta (dos o más recuentos de plaquetas  $\geq 50.000/\mu\text{L}$  con un aumento de  $\geq 20.000/\mu\text{L}$ ) a al menos una línea de terapia anterior (considerándose la esplenectomía como una línea de terapia)
5. Función hematológica, hepática y renal adecuada (recuento absoluto de neutrófilos  $\geq 1,5 \times 10^9/\text{L}$ , Hgb  $> 9 \text{ g/dL}$ , AST/ALT  $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ , albúmina  $\geq 3 \text{ g/dL}$ , bilirrubina total  $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ , TFG estimada  $> 60$  (método de Cockcroft y Gault) (la dosis previa de C1D1 se puede verificar hasta el Día -3 antes de C1D1)
6. Las pacientes con potencial reproductivo deben estar de acuerdo con la duración del tratamiento activo en el estudio para utilizar un método anticonceptivo altamente efectivo (métodos anticonceptivos hormonales que inhiben la ovulación, dispositivo intrauterino, sistema liberador de hormonas intrauterino, ligadura de trompas bilateral, pareja vasectomizada, abstinencia sexual). A menos que sean estériles quirúrgicamente, las mujeres

posmenopáusicas deben tener la menopausia confirmada mediante pruebas de FSH.

7. Capaz de dar su consentimiento informado por escrito y de acuerdo con el programa de evaluación

Además, los participantes no pueden comenzar los procedimientos de inscripción hasta que se hayan cumplido todos los criterios de inscripción. Cuando la importancia clínica de un resultado anormal de la prueba de detección (laboratorio o cualquier otra prueba) sea incierta, la prueba puede repetirse.

#### **Criterios de Exclusión:**

Los siguientes criterios de exclusión se utilizan para informar sobre la inscripción de pacientes en el estudio de fase 1/2, incluido, p. ej., el estudio de aumento de dosis.

1. Mujeres embarazadas o lactantes
2. Hallazgos en el ECG de QTcF > 450 ms (hombres) o > 470 ms (mujeres), fibrilación auricular mal controlada (es decir, pacientes sintomáticos o una frecuencia ventricular superior a 100 latidos/min en el ECG) u otras anomalías clínicamente significativas
3. Neoplasia activa actual o anterior que requiere o es probable que requiera tratamiento quimioterapéutico o quirúrgico durante el ensayo, con la excepción del cáncer de piel distinto de melanoma
4. Transfusión con sangre o hemoderivados o plasmaféresis en el plazo de las 2 semanas anteriores al Día 1
5. Cambio en la dosis de corticosteroides y/o agonistas de TPO en el plazo de las 2 semanas previas al Día 1 (más de 10% de variación con respecto a las dosis diarias del Día 1)

6. Uso de medicación de rescate que no sean corticosteroides o TPO en la exclusión núm. 5 en las dos semanas anteriores al Día 1
7. Fármacos inmunosupresores que no sean corticosteroides: estos fármacos deben suspenderse durante al menos 14 días antes del Día 1
8. Tratamiento con rituximab o esplenectomía en el plazo de los 3 meses anteriores al Día 1
9. Necesidad continua del uso de fármacos inhibidores de la bomba de protones, tales como omeprazol y esomeprazol (es aceptable cambiar al paciente a fármacos bloqueadores del receptor de H2 antes del Día 1)
10. Uso concomitante de inductores o inhibidores de CYP3A conocidos de fuertes a moderados en el plazo de los 3 días o 5 semividas (lo que sea más largo) del Día 1
11. Uso de fármacos sustrato sensibles a CYP3A con un índice terapéutico estrecho en el plazo de los 3 días o 5 semividas (lo que sea más largo) de la dosificación del fármaco del estudio, incluidos, entre otros, alfentanilo, astemizol, cisaprida, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, fentanilo, pimozida, quinidina, sirolimus, tacrolimus o terfenadina
12. Uso planificado o concomitante de anticoagulantes y fármacos inhibidores de la agregación plaquetaria, tales como aspirina, AINE, tienopiridenos (en el plazo de los 14 días de la dosificación planificada hasta el final del seguimiento)
13. Haber recibido algún fármaco en investigación en el plazo de los 30 días anteriores a recibir la primera dosis de la medicación del estudio, o al menos 5 veces la semivida de eliminación del fármaco (lo que sea más largo); el

paciente no debe estar utilizando un dispositivo de investigación en el momento de la dosificación

14. Abuso actual de drogas o alcohol
15. Náuseas y vómitos refractarios, malabsorción, derivación biliar externa o resección intestinal significativa que impediría la absorción adecuada del fármaco del estudio
16. Historial de trasplante de órgano sólido
17. Positivo para escrutinio de VIH, hepatitis B (anticuerpos de superficie y núcleo no relacionados con la vacunación) o hepatitis C (anticuerpos anti-VHC confirmados con ARN de hepatitis C)
18. Historial de infecciones graves que requieran terapia intravenosa en los últimos 3 meses antes del Día 1
19. Disfunción cognitiva clínicamente significativa ( $\geq$  Grado 1) o antecedentes médicos que sugieran un mayor riesgo de disfunción cognitiva durante el estudio
20. Vacuna viva en el plazo de los 28 días anteriores al Día 1 o plan de recibir una durante el estudio
21. Cirugía planificada en el marco de tiempo del período de dosificación
22. Cualquier otra enfermedad, afección o historial médico clínicamente significativo que, en opinión del investigador, podría interferir en la seguridad del paciente, las evaluaciones del estudio y/o los procedimientos del estudio.

Además, los participantes deben cumplir con todos los criterios de ingreso para ser inscritos en el estudio. Los participantes que no cumplan con los criterios de ingreso pueden volver a ser evaluados una vez a discreción del Investigador después de informar al Supervisor Médico del estudio.

### **Evaluaciones:**

Después de dar su consentimiento informado por escrito, los sujetos normalmente completan las siguientes evaluaciones clínicas: examen físico; historial médico; medicaciones concomitantes; peso; altura; signos vitales; escala de sangrado TCI-BAT; evaluación de CdV EQ-5D VAS; pruebas cognitivas en línea; y evaluaciones de seguridad.

Los sujetos suelen completar las siguientes evaluaciones de laboratorio y ECG como parte del estudio:

1. Análisis de orina: pH, gravedad específica, proteínas, glucosa, cetonas, bilirrubina, sangre, nitritos, urobilinógeno y leucocitos medidos con tira reactiva o requisito local
2. Hepatitis B y C, VIH
3. Prueba de embarazo solo para mujeres en edad fértil. Pruebas de embarazo en suero en el escrutinio, pruebas de embarazo en orina en otras visitas
4. FSH: para confirmar el estado posmenopáusico de mujeres que no son estériles quirúrgicamente y con potencial reproductivo
5. Tipo de sangre ABO y Rh
6. Fracción de Plaquetas Inmaduras y Volumen Medio de Plaquetas (donde esté disponible en el laboratorio local)
7. Química sérica: Aspartato aminotransferasa (AST), Alanina aminotransferasa (ALT), Niveles de bilirrubina total, directa e indirecta, Fosfatasa alcalina (ALP), Albúmina, Creatinina, urea, Proteína Total, Sodio, Cloruro, Calcio, Fosfato, Potasio, Glucosa (al azar) y creatina fosfoquinasa (CPK)
8. Hematología (HC), incluidos recuentos diferenciales y de reticulocitos

9. Recuentos de T/B/NK/monocitos por citometría de flujo
10. PT/INR PTT
11. Niveles de TPO
12. Panel de hemólisis consistente en prueba de Coombs, niveles de haptoglobina
13. Panel de autoanticuerpos plaquetarios (**Australia Solamente:** prueba excluida)
14. Muestreo PK en varios momentos
15. ECG de 12 derivaciones (simple y triplicado)

Las evaluaciones de laboratorio se pueden realizar tanto en laboratorios centrales como locales, si fuera necesario.

Las evaluaciones de seguridad incluyen lo siguiente: la frecuencia, la gravedad y la relación de los EA; cambios en las pruebas de laboratorio clínico; examen físico, ECG, signos vitales y función cognitiva.

En el estudio de aumento de dosis, los pacientes permanecen bajo observación en la clínica durante 6 horas después de la administración de la primera dosis al comienzo de cada nuevo nivel de dosificación más alto mientras se realiza un muestreo PK intensivo.

#### **Forma de dosificación:**

En el estudio, PRN1008 se administra en forma de comprimido recubierto con película. Los comprimidos de PRN1008 se envasan en frascos blancos de polietileno de alta densidad (HDPE) con tapas selladas por inducción a prueba de niños; estos frascos están destinados a almacenarse a 2-8°C y pueden transportarse sin hielo a temperatura ambiente. Además, los frascos se pueden mantener a temperatura ambiente hasta durante 2 semanas.

Cada comprimido recubierto con película de PRN1008 contiene 100 mg o 300 mg de la sustancia farmacológica PRN1008. Además, el comprimido contiene Celulosa Microcristalina (carga), Crospovidona (disgregante), Estearilfumarato de Sodio (lubricante) y una película de recubrimiento no funcional. Un comprimido de 100 mg tiene forma redonda y color naranja. Un comprimido de 300 mg tiene forma ovalada y es de color blanco.

Según estudios anteriores, los alimentos no parecen afectar al grado de absorción de PRN1008, pero reducen la tasa (Tmax promedio más largo de ~2,5 horas). En consecuencia, los comprimidos de PRN1008 deben tomarse con un vaso [~236,59 ml (~8 oz)] de agua, pero se pueden tomarse con o sin alimentos, es decir, no se requiere un período de ayuno.

**Poblaciones de Análisis:**

La Población de Escrutinio para este estudio incluye a todos los participantes que proporcionan su consentimiento informado y tienen evaluaciones de escrutinio evaluadas para la participación en el estudio que se incluyen en la Población de Escrutinio.

La Población de Seguridad incluye a todos los participantes que han recibido al menos una dosis de PRN1008 que se incluirán en el análisis de seguridad. La Población de Seguridad se utilizará para todos los análisis de seguridad. Para la evaluación de la seguridad por parte del IDSM, con respecto a la disminución de un nivel de dosis por futilidad, se requieren 3 pacientes evaluables, definidos como cumplimiento de  $\geq 75\%$  de las dosis para ese nivel de dosis. Durante el estudio, los pacientes serán reemplazados si fuera necesario para cumplir con este requisito.

La Población Expuesta por Intención de Tratar (ITT-E) incluye a todos los participantes que han recibido al menos una dosis de PRN1008.

La Población de Análisis Farmacocinético incluye a todos los participantes que han recibido al menos una dosis de PRN1008 y tienen al menos un valor de concentración plasmática que se incluirán en el análisis PK. La población de Análisis Farmacocinético se utilizará para todos los análisis PK.

Los participantes que abandonaron prematuramente el estudio, por razones distintas a los EAET, pueden ser reemplazados a discreción del Patrocinador para garantizar un número adecuado de participantes evaluables.

Se considera que un paciente que se retira del estudio antes de la visita planificada de finalización del estudio se ha retirado del estudio antes de tiempo. Los participantes en este estudio tienen derecho a retirarse en cualquier momento y por cualquier motivo. Además, los investigadores pueden retirar a los participantes del estudio en caso de enfermedad intercurrente, EA, fracaso del tratamiento después de un procedimiento prescrito, falta de cumplimiento del estudio y/o procedimientos del estudio, o cualquier otra razón por la que consideren que es mejor que el participante sea dado de baja del estudio.

#### **Gestión de Seguridad y Toxicidad:**

Un Supervisor de Seguridad de Datos Independiente (IDSM) elegido entre médicos expertos en el campo de la TCI proporciona una supervisión independiente del estudio de fase 1/2. Un Comité de Supervisión de Seguridad (SMC), compuesto por el IDSM como Presidente, Investigador Principal, Supervisor Médico del Estudio y Supervisor Médico del Patrocinador, también supervisa de cerca la realización del estudio, se reúne aproximadamente trimestralmente y recomienda la modificación o finalización del estudio al Patrocinador, basándose en la revisión de la información sobre seguridad y eficacia. Los hallazgos del SMC que afectan a la seguridad de los pacientes en este estudio se notifican a la Autoridad Competente (CA) local y al IRB/EC.

El IDSM realizó evaluaciones de seguridad de “cohorte centinela”. El IDSM revisó los datos de los “pacientes centinela” para cada nivel de dosis, a fin de elegir la dosis inicial para nuevos pacientes adicionales. Después de la revisión, el IDSM podría determinar que una dosis inicial para los nuevos pacientes debe reducirse por inutilidad (falta de respuesta plaquetaria), aumentarse al siguiente nivel de dosificación planificado, mantenerse igual o reducirse. Los nuevos pacientes que ingresaron al estudio comenzaron con el nivel de dosis determinado por el IDSM basándose en: (1)  $f \geq 2/3$  o  $\geq 2/6$  de esos pacientes centinela tienen una TLD a cualquier nivel de dosis, ese nivel se determinará como la “Máximo Dosis Administrada” y dosis iniciales (pacientes nuevos) y dosis de continuación (pacientes que ya están en el estudio) establecidas a niveles de dosificación más bajos (o estudio suspendido si la cohorte de dosis centinela actual era de 200 mg QD); (2) se observan dos o más respuestas plaquetarias sostenidas (3 de 4 recuentos) en los pacientes centinela con el nivel de dosis inicial actual; la dosis inicial no aumentará.

#### *Eventos Clínicos Adversos*

El Período de Recopilación de EA comienza en el momento del primer escrutinio/evaluación de la elegibilidad y finaliza al final del estudio para cada paciente. Un EA es cualquier evento médico adverso en un participante o participante de una investigación clínica al que se le administró un producto farmacéutico y que no necesariamente tiene que tener una relación causal con la intervención. Por lo tanto, un EA puede ser cualquier signo desfavorable y no intencionado (incluido un hallazgo de laboratorio anormal, por ejemplo), síntoma o enfermedad asociados temporalmente con el uso de un producto en investigación, se considere relacionado con el producto o no. Se instruye a los investigadores para que registren todos los eventos adversos encontrados durante el estudio clínico en detalle desde la fecha del consentimiento del

participante durante todo el período de seguimiento del estudio. Las condiciones preexistentes que empeoran durante un estudio son notificadas como EA.

#### *Relación de Eventos Adversos con el Fármaco del Estudio*

Se instruye a los investigadores para que usen su conocimiento del participante del estudio, las circunstancias que rodearon el evento y una evaluación de cualquier posible causa alternativa para determinar si un EA puede considerarse relacionado con el fármaco del estudio, indicando "sí" o "no" según corresponda. Se pide a los investigadores que consideren la siguiente información al evaluar la relación: (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, la interrupción del fármaco del estudio o la reintroducción del fármaco del estudio (si correspondiera); (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 del estudio o uso de medicamentos concomitantes conocidos por aumentar la aparición de los eventos; y (6) presencia de factores no relacionados con el tratamiento que se sabe que están asociados con la aparición del evento.

Se instruye a los investigadores para que realicen un seguimiento de los EA, especialmente aquellos cuya gravedad es de Grado 3 o superior, hasta la estabilización o hasta 4 semanas después de la última dosis (considerada como el último seguimiento), según el perfil PK del fármaco.

#### *Anomalías de Laboratorio y ECG*

Se indica a los investigadores que registren cualquier resultado anómalo de laboratorio o de ECG emergente del tratamiento que sea clínicamente significativo, es decir, que cumpla una o más de las siguientes condiciones, como un diagnóstico único

en la página de EA del CRF. Como ejemplos no limitantes, las anomalías de laboratorio y ECG acompañadas de síntomas clínicos, que conducen a un cambio en el fármaco del estudio (p. ej., modificación, interrupción o suspensión permanente de la dosis), o requieren un cambio en la terapia concomitante (p. ej., adición, interrupción, suspensión, o cualquier otro cambio en una medicación, terapia o tratamiento concomitante) debe registrarse como un EA, con cualquier resultado anormal de laboratorio o ECG que cumpla con los criterios para un evento adverso grave (EAG) notificado como tal, además de ser registrado como EA.

#### *Clasificación de Intensidad de Eventos Adversos*

Se instruye a los investigadores para que notifiquen todos los eventos adversos clínicos encontrados durante el estudio. La intensidad de los EA se clasifica según el NCI CTCAE, versión 4.0 o superior. Para cualquier EA que no se encuentre en el CTCAE, se puede encontrar, a continuación, una descripción de la clasificación de intensidad:

Grado 1: Leve; asintomático o síntomas leves; únicamente observaciones clínicas o diagnósticas; intervención no indicada.

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

Grado 3: Grave o médicamente significativa, pero que no pone en peligro la vida inmediatamente; hospitalización o prolongación de hospitalización indicada; discapacitante; limitación de las actividades de autocuidado de la vida diaria.

Un evento adverso grave (EAG) es cualquier experiencia (EA clínico o prueba de laboratorio anormal) que sugiera un peligro significativo, una contraindicación, un efecto secundario o una precaución. Un EAG debe cumplir al menos uno de los siguientes criterios a cualquier nivel de dosis: es fatal (da como resultado la muerte); es

potencialmente mortal; requiere hospitalización o prolongación de la hospitalización existente; da como resultado discapacidad/incapacidad persistente o significativa; es una anomalía congénita/defecto de nacimiento; o es médicamente significativo o requiere intervención para prevenir uno u otro de los resultados enumerados anteriormente. Se instruye a los investigadores para que notifiquen los eventos que amenazan la vida o se debe notificar cualquier evento con resultado de muerte como EAG.

#### *Embarazo*

Se debe indicar a toda mujer participante en un ensayo clínico que quede embarazada durante el estudio que deje de tomar el fármaco del estudio e informe inmediatamente al Investigador. Los embarazos que ocurran hasta 90 días después de la finalización de la administración del fármaco del estudio también deben notificarse al Investigador.

#### **Consideraciones Éticas:**

Los investigadores tienen la tarea de garantizar que el estudio se realice en total conformidad con los principios de la “Declaración de Helsinki” o con las leyes y reglamentos del país en el que se realiza la investigación, lo que brinde la mayor protección a la persona. Además, el estudio se adhiere a los principios descritos en la actual “Guía para la Buena Práctica Clínica” de la Guía Tripartita de la CIH o con la ley local si brinda mayor protección al participante.

Se obtiene el consentimiento informado firmado y fechado de cada participante antes de participar en el estudio después de una explicación adecuada de los propósitos, métodos, objetivos y riesgos potenciales del estudio. El Investigador o la persona designada deben explicar que los participantes son completamente libres de negarse a participar en el estudio o retirarse de él en cualquier momento y por cualquier motivo.

**Procedimientos de Examen Físico:**

En las visitas de selección y escrutinio del estudio, un examen físico completo consiste en verificar la normalidad o anormalidad de los siguientes sistemas corporales: apariencia general, piel, ojos, oídos, nariz, garganta, corazón, pecho/mama, abdomen, sistema neurológico, ganglios linfáticos, columna vertebral y extremidades (esquelético) y la realización de pruebas cognitivas en línea de aprendizaje y memoria. Un examen físico abreviado consiste en verificar la normalidad o anormalidad de los siguientes sistemas corporales: apariencia general, piel, abdomen y examen cardiorrespiratorio. La altura se registra solo en el escrutinio. La presión arterial (PA), la frecuencia del pulso, la temperatura corporal y la frecuencia respiratoria se registran en puntos de tiempo específicos.

También se obtienen evaluaciones de ECG de 12 derivaciones individuales en momentos específicos para confirmar la elegibilidad y garantizar una evaluación de seguridad en tiempo real de los participantes en el estudio. Para las evaluaciones de ECG, los participantes deben estar en posición de reposo durante al menos 10 minutos antes de cualquier medición. La posición del cuerpo también debe mantenerse constantemente para cada evaluación de ECG. En particular, se deben evitar los cambios en la frecuencia cardíaca. No debe haber distracciones ambientales (TV, radio, conversación) durante el descanso previo al ECG y el tiempo de registro del ECG.

Se registran la frecuencia cardíaca (FC), la duración del QRS y la frecuencia respiratoria (FR) y los intervalos QT. Se documentan los cambios de la morfología de la onda T y la onda U y la interpretación general del ECG. Todos los registros de ECG se realizan utilizando un electrocardiógrafo digital convencional de alta calidad y alta fidelidad equipado con mediciones de intervalos basadas en ordenador. Para evaluaciones de ECG por triplicado, se recopilan al menos tres registros de ECG

interpretables (sin artefactos) por punto de tiempo dentro de un período de  $\pm 10$  minutos por punto de tiempo.

#### **Procedimientos de Prueba de Laboratorio:**

Las evaluaciones de laboratorio se realizan en un laboratorio central, con la provisión de pruebas de laboratorio locales ocasionales, si fuera necesario. Las pruebas de seguridad de laboratorio se recopilan en puntos de tiempo específicos. Se pueden tomar muestras de sangre u orina adicionales a discreción del investigador si los resultados de cualquier prueba caen fuera de los rangos de referencia, o si los síntomas clínicos requieren pruebas adicionales para supervisar la seguridad del participante. Cuando la importancia clínica de los resultados de laboratorio anormales se considere incierta, las pruebas de laboratorio de escrutinio se pueden repetir antes del día 1 para confirmar la elegibilidad. En caso de valores de pruebas de laboratorio clínicamente significativos anormales sin explicación, las pruebas deben repetirse inmediatamente y seguirse hasta que hayan vuelto al rango normal, se consideren clínicamente estables y/o se encuentre una explicación adecuada de la anomalía.

#### **Resultados Preliminares:**

Se han observado datos preliminares positivos en el ensayo de fase 1/2 en curso de PRN1008 en el tratamiento de la TCI. Ilustrativamente, la FIG. 5 muestra la respuesta del recuento de plaquetas para un paciente reclutado con TCI secundaria, que demuestra la capacidad de respuesta al tratamiento con 400 mg qd. Durante el estudio de aumento de dosis completado, PRN1008 fue bien tolerado a todas las dosis (200 y 400 mg qd, 300 y 400 mg bid) en una población de pacientes refractarios y altamente resistentes al tratamiento con trombocitopenia inmunitaria (TCI). Todos los EAET fueron de leves a moderados sin eventos trombóticos.

Los primeros datos del estudio se notificaron en octubre de 2019. En el momento

del informe, en el ensayo de fase 1/2 de PRN1008 se había inscrito a 26 pacientes adultos que habían tenido dos recuentos de plaquetas  $< 30.000/\mu\text{L}$  en el plazo de los 15 días anteriores al tratamiento. Las dosis iniciales de PRN1008 oral fueron de 200 mg qd, 400 mg qd, 300 mg bid y 400 mg bid, permitiendo un aumento de dosis intrapaciente cada cuatro semanas, y el ensayo tuvo una mediana de duración del tratamiento de 12,7 semanas (rango: 0,14 a 39,71) en la presentación de informes. En los primeros datos del estudio notificados en octubre de 2019, 39% (intervalo de confianza (IC) de 80%: 27,3; 51,0) de los 26 pacientes que se habían inscrito hasta ese momento logró el criterio de valoración principal del ensayo de  $\geq 2$  recuentos de plaquetas consecutivos de  $\geq 50.000/\mu\text{L}$ , separados por al menos cinco días y aumentó en  $\geq 20.000/\mu\text{L}$  desde el momento inicial sin necesidad de medicación de rescate (Tablas 2 y 3). Además, 46% (IC de 80%: 34,2; 58,5) de los pacientes incluidos logró 2 recuentos de plaquetas  $\geq 50.000/\mu\text{L}$  (Tabla 3). Estos resultados se observaron a pesar de la duración limitada de la terapia y de los pacientes en múltiples niveles de dosis crecientes. En los datos preliminares de 15 pacientes a todas las dosis que habían completado al menos 12 semanas de terapia, la tasa de respuesta fue superior a 50 por ciento para ambos criterios de valoración. PRN1008 fue bien tolerado a todas las dosis estudiadas, tanto si se administraba como monoterapia como si se administraba con la terapia para TCI concomitante permitida, sin eventos hemorrágicos o trombóticos relacionados con el tratamiento notificados, en el momento del informe inicial.

En la Tabla 2, los porcentajes se basan en el número de pacientes en cada grupo de dosis y en general. Los pacientes se clasifican en diferentes niveles de dosis según la dosis que recibieron antes del inicio de la respuesta plaquetaria. El intervalo de confianza de 95% se basa en el método de Puntuación de Wilson.

**Tabla 2: Datos preliminares de eficacia (población ITT-E, informe de octubre de 2019)**

|                         | <b>200 mg<br/>QD<br/>(N=9)</b> | <b>400 mg<br/>QD<br/>(N=8)</b> | <b>300 mg<br/>BID<br/>(N=12)</b> | <b>400 mg<br/>BID<br/>(N=19)</b> | <b>En<br/>General<br/>(N=26)</b> |
|-------------------------|--------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| Paciente Respondedor    | 1 (11,1)                       | 2 (25,0)                       | 4 (33,3)                         | 6 (31,6)                         | 10 (38,5)                        |
| IC 95%                  | 1,99, 43,5                     | 7,15, 59,1                     | 13,8, 60,9                       | 15,4, 54,0                       | 22,4, 54,5                       |
| Paciente No Respondedor | 8 (88,9)                       | 6 (75,0)                       | 8 (66,7)                         | 13 (68,4)                        | 16 (61,5)                        |

**Tabla 3: Datos preliminares de eficacia (población ITT-E, informe de octubre de 2019)**

| <b>Duración del<br/>tratamiento y<br/>dosis</b> | <b>Recuentos de plaquetas <math>\geq 50 \times 10^9/L</math></b>    |                           |                          |                           |                           |
|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|
|                                                 | <b>80% (IC)</b>                                                     |                           |                          |                           |                           |
|                                                 | <b>Criterio de<br/>Valoración<br/>Principal: 2<br/>consecutivos</b> | <b>2<br/>Cualesquiera</b> | <b>50% del<br/>total</b> | <b>4 de 8<br/>finales</b> | <b>4 de 6<br/>finales</b> |
| Todos los<br>pacientes<br>inscritos<br>(N = 26) | 38,5 (27,3 -<br>51)                                                 | 46,2 (34,2 -<br>58,5)     | 26,9 (17,4<br>- 39,2)    | 19,2<br>(11,3 -<br>30,8)  | 19,2 (11,3<br>- 30,8)     |

| <b>Duración del<br/>tratamiento y<br/>dosis</b>                 | <b>Recuentos de plaquetas <math>\geq 50 \times 10^9/L</math></b>    |                           |                          |                           |                           |
|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|
|                                                                 | <b>80% (IC)</b>                                                     |                           |                          |                           |                           |
|                                                                 | <b>Criterio de<br/>Valoración<br/>Principal: 2<br/>consecutivos</b> | <b>2<br/>Cualesquiera</b> | <b>50% del<br/>total</b> | <b>4 de 8<br/>finales</b> | <b>4 de 6<br/>finales</b> |
| $\geq 4$ semanas,<br>todas las<br>dosis<br>(N = 20)             | 45 (31,7 -<br>59,1)                                                 | 55 (40,9 -<br>68,3)       | 25 (14,8 -<br>39)        | 25 (14,8 -<br>39)         | 25 (14,8 -<br>39)         |
| $\geq 12$<br>semanas,<br>todas las<br>dosis<br>(N = 15)         | 53,3 (37,3 -<br>68,7)                                               | 66,7 (50,1 -<br>79,9)     | 26,7 (14,9<br>- 43,1)    | 33,3<br>(20,1 -<br>49,9)  | 33,3 (20,1<br>- 49,9)     |
| $\geq 12$<br>semanas, 300<br>mg BID y 400<br>mg BID<br>(N = 11) | 63,6 (44,4 -<br>79,3)                                               | 72,7 (53,5 -<br>86,1)     | 27,3 (13,9<br>- 46,5)    | 36,4<br>(20,7 -<br>55,6)  | 36,4 (20,7<br>- 55,6)     |

Hasta el 13 de noviembre de 2019, los 31 pacientes inscritos en el estudio de fase 1/2 se caracterizaron por la información demográfica proporcionada en las Tablas 4 y 5. La mediana de edad de los pacientes inscritos fue de 50 años, con 29 de 31 clasificados con TCI primaria (94%) y 2 de 31 clasificados con TCI secundaria (6%). En

el momento de la inscripción, los pacientes tenían TCI durante una mediana de 7,8 años, recibieron un tratamiento previo intenso (mediana de 6 terapias previas) y 26% se había sometido a una esplenectomía previa. Durante el estudio, 10 pacientes (32%) recibieron monoterapia con PRN1008 y 21 pacientes (68%) recibieron  $\geq 1$  medicación concomitante para la TCI.

Hasta el 13 de noviembre de 2019, los datos del estudio confirmaron que la dosis óptima de seguridad y eficacia para PRN1008 en el tratamiento de la TCI es de 400 mg bid.

El criterio de valoración principal definido como 2 recuentos de plaquetas consecutivos  $\geq 50.000/\mu\text{l}$  sin necesidad de medicación de rescate se cumplió en 39% de todos los pacientes, independientemente de la dosis o el tiempo de tratamiento. Esta población de pacientes era altamente resistente al tratamiento y refractaria, con pacientes caracterizados por una mediana de 6 terapias previas, incluido 55% que recibió una AR-TPO previa. Se observó un inicio rápido (recuento de plaquetas  $> 30\text{k}$  en la primera semana de tratamiento) después del inicio del tratamiento con PRN1008, y las respuestas fueron duraderas en la mayoría de los pacientes. La respuesta plaquetaria mejoró adicionalmente con un tratamiento más prolongado y con dosis más altas de PRN1008.

**Tabla 4: Estadísticas Demográficas de los Pacientes (Corte de Datos: 13 de noviembre de 2019)**

| <b>Estadísticas Demográficas</b> | <b>N = 31</b> |
|----------------------------------|---------------|
| Mediana de la edad, y (rango)    | 50 (21-74)    |
| Mujeres, n (%)                   | 18 (58)       |
| Clasificación TCI, n (%)         |               |
| TCI primaria                     | 29 (94)       |

| <b>Estadísticas Demográficas</b>                                      | <b>N = 31</b>  |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------|
| TCI secundaria                                                        | 2 (6)          |
| Mediana de duración de TCI, y (rango)                                 | 7,8 (0,5-42,4) |
| Mediana recuento de plaqueta momento inicial, $\times 10^9/L$ (rango) | 13 (3-28)      |

**Tabla 5: Tratamiento Previo para la TCI (Corte de Datos: 13 de noviembre de 2019)**

| <b>Terapia previa para TCI</b>                          | <b>N = 31</b> |
|---------------------------------------------------------|---------------|
| Mediana del número de terapias previas para TCI (rango) | 6 (1-41)      |
| Esplenectomía, n (%)                                    | 8 (26)        |
| Terapias previas para TCI, n (%)                        |               |
| Corticosteroides                                        | 26 (84)       |
| AR-TPO                                                  | 17 (55)       |
| IGIV/Anti-D                                             | 11 (35)       |
| Rituximab                                               | 10 (32)       |

La Tabla 6 proporciona un resumen de la respuesta plaquetaria por duración del tratamiento y dosis (corte de datos: 13 de noviembre de 2019). En las FIG. 6 y 7, respectivamente (corte de datos: 13 de noviembre de 2019). En las FIG. 6 y 7, los pacientes respondedores son personas que lograron al menos un recuento de plaquetas  $\geq 50.000/\mu L$ .

Los análisis de subconjuntos de las respuestas plaquetarias primarias se representan en la FIG. 8 (corte de datos: 13 de noviembre de 2019). Hasta el 13 de noviembre de 2019, 10 de 25 (40%) de los pacientes intensamente pretratados ( $\geq 4$  terapias previas) respondían al tratamiento con PRN1008. Se lograron respuestas similares en pacientes que recibieron monoterapia con PRN1008 (4 de 10 pacientes) y

terapia concomitante (8 de 21 pacientes).

**Tabla 6: Resumen de la Respuesta Plaquetaria por Duración de Tratamiento y Dosis (corte de datos: 13 de noviembre de 2019)**

| <b>Duración del<br/>Tratamiento y Dosis</b>                             | <b>Pacientes que Logran</b>                                               |                       |                       |
|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
|                                                                         | <b>Recuentos de Plaquetas <math>\geq 50 \times 10^9/L</math> (IC 80%)</b> |                       |                       |
|                                                                         | <b>Criterio de<br/>Valoración Principal</b>                               |                       |                       |
|                                                                         | <b>2 consecutivos</b>                                                     | <b>2 Cualesquiera</b> | <b>4 de 8 finales</b> |
| <b>Todos los pacientes<br/>inscritos<br/>(N = 31)</b>                   | 39% (28%-50%)                                                             | 45% (34%-57%)         | 29% (20%-40%)         |
| <b><math>\geq 4</math> semanas, todas<br/>las dosis<br/>(n = 26)</b>    | 46% (34%-59%)                                                             | 54% (41%-66%)         | 35% (24%-47%)         |
| <b><math>\geq 12</math> semanas, todas<br/>las dosis<br/>(n = 17)</b>   | 47% (33%-62%)                                                             | 59% (43%-73%)         | 35% (22%-51%)         |
| <b><math>\geq 12</math> semanas a 300 y<br/>400 mg bid<br/>(n = 13)</b> | 54% (37%-70%)                                                             | 62% (44%-77%)         | 39% (23%-56%)         |

PRN1008 fue bien tolerado en pacientes con TCI a todas las dosis hasta el 13 de noviembre de 2019 (Tabla 7). La mediana de la duración del tratamiento a 13 de noviembre de 2019, el corte fue a 12,0 semanas (rango: 0,1-41,9). Se notificaron EAET relacionados en 11 pacientes (35%), siendo todos los EAET notificados de grado 1 o 2

(leve a moderado). No se notificaron eventos de sangrado o trombóticos relacionados con el tratamiento, ni hubo cambios significativos en la escala de sangrado TCI-BAT desde el momento inicial hasta la última visita. No se observaron toxicidades limitantes de la dosis al corte de datos. El perfil de seguridad observado fue compatible con la seguridad observada en los estudios de pénfigo (Murrell D. et al., AAD 2018).

**Tabla 7: Resumen de EAET Relacionados (Corte de Datos: 13 de noviembre de 2019)**

| <b>TEAE Relacionados<br/>(≥ 2 Pacientes), n (%)</b> | <b>Grado 1/2</b> |
|-----------------------------------------------------|------------------|
| Todos los TEAE                                      | 11 (35)          |
| Nausea                                              | 8 (26)           |
| Diarrea                                             | 7 (23)           |
| Distensión abdominal                                | 3 (10)           |
| Fatiga                                              | 3 (10)           |

Hasta el 22 de abril de 2020, 47 pacientes se habían inscrito en el estudio, con 32 pacientes que iniciaron una dosis de 400 mg dos veces al día. La información demográfica de los pacientes inscritos hasta el 22 de abril de 2020 se incluye en la Tabla 8. Las características de los pacientes con TCI fueron similares en todos los grupos de tratamiento en una población difícil de tratar. De manera similar a los datos de corte del 13 de noviembre de 2019, los pacientes tenían TCI durante una mediana de más de 7 años en el momento de la inscripción, recibieron un tratamiento previo intenso (mediana de 6 fármacos previos) y 28% se había sometido a una esplenectomía previa. Además, 31 pacientes (66%) estaban tomando ≥ 1 medicación concomitante para la TCI (CS y/o TPO) y se consideraron pacientes respondedores inadecuados.

**Tabla 8: Estadísticas Demográficas de los Pacientes y Terapia Previa para la TCI**  
**(Corte de Datos: 22 de abril de 2020)**

|                                                                                  | <b>Todos los Pacientes</b><br><b>(N = 47)</b> | <b>400 mg bid</b><br><b>(n = 32)</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------|
| Mediana de edad, y (rango)                                                       | 50 (21-74)                                    | 50 (21-74)                           |
| Mujeres, n (%)                                                                   | 27 (57)                                       | 20 (63)                              |
| Clasificación TCI, n (%)                                                         |                                               |                                      |
| TCI Primaria                                                                     | 44 (94)                                       | 31 (97)                              |
| TCI Secundaria                                                                   | 3 (6)                                         | 1 (3)                                |
| Mediana de duración de TCI, y (rango)                                            | 7,8 (0,4-52,5)                                | 7,3 (0,4-52,5)                       |
| Mediana del recuento de plaquetas en el momento inicial, $\times 10^9/L$ (rango) | 14 (3-33)                                     | 13 (4-33)                            |
| Mediana del número de terapias anteriores a la TCI (rango)                       | 6 (1-54)                                      | 6 (1-54)                             |
| Esplenectomía, n (%)                                                             | 13 (28)                                       | 9 (28)                               |
| Al menos una terapia previa a la TCI                                             | 100%                                          | 100%                                 |

Hasta de 22 de abril de 2020, las respuestas plaquetarias tuvieron un inicio rápido y se mantuvieron en la mayoría de los pacientes que comenzaron con la dosis de 400 mg de PRN1008 bid (FIG. 9). El día 8 (el primer recuento de plaquetas realizado después del inicio del tratamiento), se observaron plaquetas  $\geq 30 \times 10^9/L$  (un recuento de plaquetas clínicamente significativo) en 53% de los pacientes que iniciaron con 400 mg bid y en 79% de los pacientes respondedores del criterio de valoración principal, donde el criterio de valoración principal se definió como 2 recuentos de plaquetas consecutivos  $\geq 50.000/\mu L$  sin necesidad de medicación de rescate. La semana 4, 57% de los pacientes

respondedores alcanzaron el criterio de valoración principal. Además, 50% de los pacientes alcanzaron la respuesta del criterio de valoración principal cuando comenzaron con PRN1008 a 400 mg bid y se trataron durante 12 semanas o más. Por otra parte, la respuesta fue duradera, y los pacientes respondedores mantuvieron los recuentos de plaquetas: 71% del tiempo (semanas) a  $\geq 50 \times 10^9/L$ ; y 88% del tiempo (semana) a  $\geq 20 \times 10^9/L$  por encima del valor de referencia.

Los análisis de subconjuntos de las respuestas plaquetarias se representan en la FIG. 10 (corte de datos: 22 de abril de 2020). En general, 43% de los pacientes cumplieron el criterio de valoración principal, que aumentó con  $\geq 12$  semanas de PRN1008. Hasta el 22 de abril de 2020, 15 de 38 (40%) de los pacientes intensamente pretratados ( $\geq 4$  terapias previas) respondían al tratamiento con PRN1008. Se lograron respuestas similares en pacientes que recibieron monoterapia con PRN1008 (7 de 16 pacientes) y pacientes respondedores inadecuados a la terapia concomitante (13 de 31 pacientes).

PRN1008 fue bien tolerado en pacientes con TCI a todas las dosis hasta el 22 de abril de 2020 (Tabla 9). La mediana de la duración del tratamiento en el corte de datos del 22 de abril de 2020 fue de 17,7 semanas para todos los pacientes (rango: 0,6-41,9) y de 18 semanas para los pacientes que iniciaron con 400 mg bid (rango: 1,4-24,6). Se notificaron EAET relacionados en 21 pacientes (45%), y todos los EAET notificados fueron transitorios y de grado 1 o 2 (leve a moderado). No se notificaron eventos adversos graves relacionados. Además, no se notificaron eventos trombóticos o de sangrado relacionados con el tratamiento, ni hubo cambios significativos en la escala de sangrado TCI-BAT desde el momento inicial hasta la última visita. El perfil de seguridad observado fue compatible con la seguridad observada en los estudios de pénfigo (Murrell D. et al., AAD 2018).

**Tabla 9: Resumen de EAET Relacionados (corte de datos: 22 de abril de 2020)**

| <b>EAET relacionados<br/>(≥ 10%), n (%)</b> | <b>Todos los Pacientes<br/>(N = 47)</b> |                | <b>400 mg bid<br/>(n = 32)</b> |                |
|---------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------|--------------------------------|----------------|
|                                             | <b>Grado 1</b>                          | <b>Grado 2</b> | <b>Grado 1</b>                 | <b>Grado 2</b> |
| Todos los EAET relacionados                 | 10 (21)                                 | 11 (23)        | 15 (47)                        | 11 (34)        |
| Diarrea                                     | 14 (30)                                 | 2 (4)          | 11 (34)                        | 2 (6)          |
| Náusea                                      | 12 (26)                                 | 1 (2)          | 8 (25)                         | 1 (3)          |
| Fatiga                                      | 5 (11)                                  | 1 (2)          | 3 (9)                          | 1 (3)          |

Hasta el 5 de mayo de 2020, PRN1008 oral alcanzó el criterio de valoración principal en 50% de los pacientes tratados durante  $\geq 12$  semanas (n = 26) y demostró respuestas de inicio rápido y duraderas. El tratamiento con PRN1008 durante  $\geq 12$  semanas mejoró adicionalmente las respuestas plaquetarias. De manera similar a los datos de corte del 13 de noviembre de 2019, el criterio de valoración principal se definió como 2 recuentos de plaquetas consecutivos  $\geq 50.000/\mu\text{l}$  sin necesidad de medicación de rescate. La Tabla 10 proporciona un resumen de la respuesta plaquetaria por duración del tratamiento y dosis (corte de datos: 5 de mayo de 2020).

**Tabla 10: Resumen de la Respuesta Plaquetaria por Duración del Tratamiento y Dosis (corte de datos: 5 de mayo de 2020)**

| Duración del tratamiento y dosis                                                                                                 | Pacientes que logran<br>Recuentos de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$ (IC 80%) |                  |                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------|
|                                                                                                                                  | Criterio de valoración principal<br>2 consecutivos                              | 50% de Recuentos | 4 de 6 finales |
| <b>Todos los pacientes inscritos (N = 47)</b>                                                                                    | 43% (34, 52)                                                                    | 34% (26, 43)     | 28% (20, 37)   |
| <b><math>\geq 12</math> semanas de tratamiento, todas las dosis (n = 36), incluye pacientes con aumento gradual a 400 mg bid</b> | 50% (40, 60)                                                                    | 39% (29, 50)     | 33% (24, 44)   |
| <b>Iniciado 400 mg bid (n = 32)</b>                                                                                              | 44% (33, 55)                                                                    | 38% (27, 49)     | 31% (22, 42)   |
| <b><math>\geq 12</math> semanas de tratamiento (inicial 400 mg bid) (n = 26)</b>                                                 | 50% (38, 62)                                                                    | 42% (31, 55)     | 35% (24, 47)   |

#### Referencias:

Ciertos documentos se mencionan en esta Solicitud en formato de cita breve. A continuación, se proporcionan citas más detalladas de algunos de los documentos a los que se hace referencia.

Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, Psaila B, Kovaleva L, et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med, 357:2237-47, 2007.

Cataland SR, Scully MA, Paskavitz J, Maruff P, Witkoff L, Jin M, Wu, HM. Evidence of persistent neurologic injury following thrombotic thrombocytopenic purpura. *American Journal of Hematology*. 2011; 86(1): 87-89.

Drug Development and Drug Interactions: Table of Substrates, Inhibitors and Inducers. U.S. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm093664.htm>

Montillo M, O'Brien SO, Tedeschi A, Byrd JC, Dearden C, et al. Ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia patients with autoimmune cytopenias in the RESONATE study. *Blood Cancer Journal* 7, e524, (Carta al editor) 2017.

Murrell DF, Stavropoulos P., Patsatsi A et al. Final results of the Believe-PV proof of concept study of PRN1008 in pemphigus. The 77<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Academy of Dermatology; 1-5 Mar 2019; Washington, DC: AAD; 2019. Session S034: Late-breaking research-clinical trials.

Podolanczuk A, Lazarus AH, Crow AR, Grossbard E, Bussel JB. Of mice and men: an open-label pilot study for treatment of immune thrombocytopenic purpura by an inhibitor of Syk. *Blood* 2009;113:3154-3160.

PRN1008 Investigator Brochure, Principia Biopharma.  
Rodeghiero F, Michel M, Gernsheimer T, Ruggeri M, Blanchette V, et. al. Standardization of bleeding assessment in immune thrombocytopenia: report from the International Working Group. *Blood* 2013 121: 2596-2606.

Rogers KA, Ruppert AS, Bingman A, Andritsos LA, Awan FT, Blum KA, Flynn JM, Jaglowski S. Incidence and description of autoimmune cytopenias during treatment with ibrutinib for chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2016; 30:346-350.

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.

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.

Imbruvica [package insert]. Pharmacyclics, Inc., Sunnyvale, CA; 2015.

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.

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

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

Vetrie, D., Vorechovsky, I., Sideras, P., Holland, J., Davies, A., Flinter, F., Hammarstrom, L., Kinnon, C., Levinsky, R., Bobrow, M., and 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, Chmielewska E, Radford J, Stilgenbauer S, Dreyling M, Jedrzejczak 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*. 19 junio de 2013. [Publicación electrónica antes de imprenta].

RITUXAN (rituximab) Highlights of Prescribing Information. 2018. at [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/103705s5450lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/103705s5450lbl.pdf).)

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.

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. In: 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. at [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/205552s002lbl.pdf](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.

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. Rome2015.

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

Las reivindicaciones o descripciones que incluyen "o" o "y/o" entre al menos uno de los miembros de un grupo se consideran satisfechas si uno, más de uno o todos los miembros del grupo están presentes, se emplean o son relevantes de otro modo para un producto o procedimiento determinado a menos que se indique lo contrario o se desprenda de otro modo del contexto. La divulgación incluye modalidades en las que exactamente un miembro del grupo está presente, se emplea o es relevante de otro modo para un producto o procedimiento determinado. La divulgación incluye modalidades en las que más de uno, o todos los miembros del grupo están presentes, se emplean o son relevantes de otro modo para un producto o procedimiento determinados.

Cuando se proporcionan rangos, se incluyen los puntos finales. Además, a menos que se indique lo contrario o que resulte evidente del contexto y la comprensión de un experto en la técnica, los valores que se expresan como rangos pueden asumir cualquier valor específico o subrango dentro de los rangos establecidos en diferentes modalidades de la divulgación, hasta la décima parte de la unidad del límite inferior del rango, a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

La anterior divulgación se ha descrito con cierto detalle a modo de ilustración y ejemplo, con fines de claridad y comprensión. Por lo tanto, se debe entender que la descripción anterior está destinada a ser ilustrativa y no restrictiva. Por lo tanto, el alcance de la divulgación se debe determinar no con referencia a la descripción anterior, sino que se debe determinar con referencia a las siguientes reivindicaciones adjuntas,

junto con el alcance completo de los equivalentes a los que tienen derecho tales reivindicaciones.