



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **3 004 516**

⑮ Int. Cl.:

A61K 31/505 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑥ Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.05.2020 PCT/IB2020/054754**

⑦ Fecha y número de publicación internacional: **26.11.2020 WO20234781**

⑨ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.05.2020 E 20729203 (8)**

⑩ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2024 EP 3972603**

④ Título: **Métodos de tratamiento del síndrome de Sjögren utilizando un inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton**

⑩ Prioridad:

23.05.2019 US 201962851994 P

④ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

12.03.2025

⑦ Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.00%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

⑦ Inventor/es:

**BHATTACHARYA, SOUVIK;
BIETH, BRUNO;
CABANSKI, MACIEJ;
CENNI, BRUNO;
DE BUCK, STEFAN;
KAUL, MARTIN;
KINHIKAR, ARVIND;
RADIVOJEVIC, ANDRIJANA y
VITALITI GARAMI, ALESSANDRA**

⑦ Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 3 004 516 T3

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

DESCRIPCIÓN

Métodos de tratamiento del síndrome de Sjögren utilizando un inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton

5 CAMPO TÉCNICO

La presente divulgación se relaciona con métodos para el tratamiento del síndrome de Sjögren utilizando un inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (BTK).

10 ANTECEDENTES DE LA DIVULGACIÓN

El síndrome de Sjögren (SjS) es una enfermedad autoinmune sistémica de etiología desconocida que se caracteriza por la infiltración linfoides y la destrucción progresiva de las glándulas exocrinas (Brito-Zerón P., et al, (2016) *Treating the Underlying Pathophysiology of Primary Sjögren Syndrome: Recent Advances and Future Prospects. Drugs* págs. 1601-1623).

A pesar de que la enfermedad afecta principalmente a las glándulas lacrimales y salivales, el proceso inflamatorio puede dirigirse a cualquier órgano presentando aproximadamente el 15% de los pacientes manifestaciones extraglandulares graves (Baldini C., et al (2014) *Primary Sjögren's syndrome as a multi-organ disease: impact of the serological profile on the clinical presentation of the disease in a large cohort of Italian patients. Rheumatology (Oxford)* págs. 839-44). La presentación clínica se caracteriza con mayor frecuencia principalmente por una exocrinopatía de las glándulas salivales y lacrimales que se presenta con sequedad de la boca y ojos. Sin embargo, los síntomas pueden ser muy heterogéneos y van más allá de la sequedad para incluir también el dolor musculoesquelético y la fatiga que afectan a casi todos los pacientes, hasta la afectación grave, extraglandular y sistémica (caracterizada por la infiltración linfocítica periepitelial y el depósito de complejos inmunes) en un subconjunto más limitado. El mecanismo subyacente al desarrollo del SjS es la destrucción del epitelio de las glándulas exocrinas, como consecuencia de las células B y de las células T autorreactivas (Brito-Zerón P., et al, (2016) *Treating the Underlying Pathophysiology of Primary Sjögren Syndrome: Recent Advances and Future Prospects. Drugs* págs. 1601-1623). La alta prevalencia de autoanticuerpos, especialmente contra Ro/SSA, incluso en una etapa muy temprana sugiere que las células B autorreactivas participan en el patomecanismo del SjS (Nocturne G., et al, (2018) *B cells in the pathogenesis of primary Sjögren syndrome. Nat Rev Rheumatol* págs. 133-145).

35 La patología de las células B también da como resultado un mayor riesgo de transformación maligna, con linfomas de células B que ocurren con un riesgo de por vida 10 veces mayor en el 5% de los pacientes con SjS (Baldini C., et al, (2014) *Primary Sjögren's syndrome as a multi-organ disease: impact of the serological profile on the clinical presentation of the disease in a large cohort of Italian patients. Rheumatology (Oxford)* págs. 839-44). SjS tiene una prevalencia estimada de 0,3 a 1 por cada 1.000 personas (Qin B., et al. (2015) *Epidemiology of primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. Ann. Rheum. Dis.* págs. 1983-9) y ocupa el 40 segundo lugar después de la artritis reumatoide como enfermedad autoinmune sistémica. La enfermedad afecta principalmente a las mujeres con una proporción mujer/hombre de 9:1 y puede ocurrir a cualquier edad. Un efecto importante de los síntomas en SjS es un impacto grave en la calidad de vida y en la productividad, a menudo provocado por la fatiga incapacitante asociada con la enfermedad (Mariette X., et al.(2018) *Primary Sjögren's Syndrome. N. Engl. J. Med.* págs. 931-939). También hay una serie de complicaciones sistémicas 45 potencialmente graves que incluyen artritis, vasculitis cutánea, neuropatía periférica, glomerulonefritis, nefritis intersticial, colangitis biliar, bronquiolitis obstructiva y otras, que involucran a múltiples sistemas de órganos y que afectan al 20-40% de los pacientes (Seror R., et al (2014) *Outcome measures for primary Sjögren's syndrome: a comprehensive review. J. Autoimmun.* págs. 51-6).

50 Las características clínicas del síndrome de Sjögren se pueden dividir en manifestaciones evaluables desde el punto de vista médico y manifestaciones sintomáticas para el paciente. En la actualidad, no existe una única herramienta de evaluación que pueda captar la actividad de la enfermedad de ambas de estas manifestaciones clínicas de SjS. Por lo tanto, el "Índice Informado por el Paciente con Síndrome de Sjögren (SS) de la Liga Europea Contra el Reumatismo (EULAR)" (ESSPRI) y el Índice de Actividad de la Enfermedad de SS de EULAR (ESSDAI) están ampliamente aceptados así como también validados, para medir las manifestaciones 55 sintomáticas y sistémicas de SjS (Franceschini F., et al, (2017), *BMC Medicine*, 15:69).

60 En términos del panorama de tratamiento actual, no hay terapias sistémicas aprobadas internacionalmente disponibles para SjS. En lo que respecta a la sequedad de boca y ojos, el tratamiento para los pacientes con SjS se limita a la atención sintomática. Los esteroides y los DMARD típicos son en su mayoría inefectivos, y ninguna intervención farmacológica es efectiva contra la fatiga grave e incapacitante. La falta de opciones de tratamiento efectivas subraya la necesidad de evaluar nuevos enfoques terapéuticos para esta enfermedad altamente debilitante. Debido a que el patrón de autorreactividad de las células B es hasta cierto punto similar al del lupus sistémico y la artritis reumatoide, recientemente, la terapia de deplección de células B utilizando el anticuerpo

monoclonal (mAb) anti-CD20 rituximab se ha evaluado para las manifestaciones glandulares y extraglandulares de SjS así como también para el control del linfoma con un grado de éxito variable. Sin embargo, este enfoque actualmente no es un tratamiento de SjS aprobado. La eficacia insuficiente de rituximab podría estar relacionada con la depleción incompleta de células B en los tejidos afectados (Brito-Zerón P et al (2016) *Treating the Underlying Pathophysiology of Primary Sjögren Syndrome: Recent Advances and Future Prospects. Drugs* págs. 1601-1623).

A pesar del tratamiento disponible para SjS, sigue habiendo una gran necesidad médica de nuevas opciones de tratamiento para sujetos con SjS.

COMPENDIO DE LA DIVULGACIÓN

La invención se define en las reivindicaciones adjuntas. El objetivo de la invención consiste en proporcionar un compuesto para su uso en un método para el tratamiento de la enfermedad de Síndrome de Sjögren en un sujeto que necesita dicho tratamiento, que comprende la administración a dicho sujeto, de una cantidad terapéuticamente efectiva de *N*-(3-(6-Amino-5-(2-(*N*-metilacrilamido)etoxi)pirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida, o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Por lo tanto, en la presente se divulga un compuesto para su uso en métodos para el tratamiento del Síndrome de Sjögren (SjS), que comprenden la administración a un sujeto que necesita dicho tratamiento, de una dosis diaria de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 200 mg, o con mayor preferencia de una dosis de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg de *N*-(3-(6-Amino-5-(2-(*N*-metilacrilamido)etoxi)pirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida, o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

También se divulga *N*-(3-(6-Amino-5-(2-(*N*-metilacrilamido)etoxi)pirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida; o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para utilizar en el tratamiento de SjS en donde *N*-(3-(6-Amino-5-(2-(*N*-metilacrilamido)etoxi)pirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se administra en una dosis diaria de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 200 mg, y aún con mayor preferencia en una dosis diaria de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1: Curso de la concentración en sangre - tiempo del compuesto (I) después de dosis únicas ascendentes de 0,5 mg-600 mg

Figura 2: Curso de la concentración en sangre - tiempo del compuesto (I) después de dosis múltiples ascendentes de 10 mg – 400 mg, dosificación q.d.

Figura 3: Curso de la concentración en sangre - tiempo del compuesto (I) después de dosis múltiples ascendentes de 100 mg b.i.d. y 200 mg b.i.d.

Figura 4: Efecto de los alimentos según se observa después de una dosis oral única de 60 mg de compuesto de Fórmula (I)

Figura 5: Media aritmética (SD) del porcentaje de ocupación de BTK en sangre periférica después de una dosis única de Compuesto de Fórmula (I)

Figura 6: Mediana del porcentaje de inhibición de la activación de los basófilos frente a la dosis diaria total de Compuesto de Fórmula (I) en el día 12 de dosis múltiples ascendentes de Compuesto de Fórmula (I)

Figura 7: Reducción del tamaño del habón en la prueba de punción cutánea en dosis múltiples ascendentes

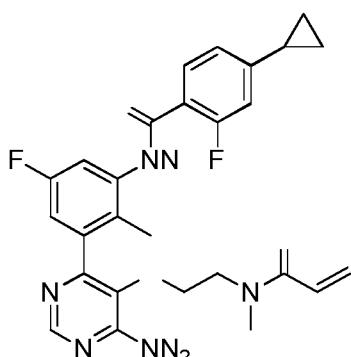
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA DIVULGACIÓN

La tirosina quinasa de Bruton (BTK) es una tirosina quinasa citoplasmática y un miembro de la familia de quinasas TEC. BTK se expresa en células del sistema inmunológico tanto adaptativo como innato que incluye las células B, los macrófagos, los basófilos, los mastocitos y los trombocitos. BTK es indispensable para la señalización a través del receptor Fc épsilon (FcεR1 para IgE) y de los receptores Fc gamma activadores (FcγR para IgG), así como también del receptor de antígenos de células B (BCR). Se ha demostrado que la inhibición de BTK es un concepto efectivo para tratar las neoplasias malignas de células B. Los inhibidores covalentes de BTK ibrutinib (Imbruvica®), acalabrutinib (Calquence®) y zanubrutinib (Brukinsa®) están aprobados para el tratamiento de ciertas neoplasias malignas de células B (Thompson PA, et al, (2018) *Bruton's tyrosine kinase inhibitors: first and second generation agents for patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). Expert Opin*

Investig Drugs págs. 31-42). La inhibición de la BTK ha mostrado una eficacia promisoria sobre la autoinmunidad de las células B en estudios preclínicos y clínicos (Tan SL., et al, (2013) *Targeting the SYK-BTK axis for the treatment of immunological and hematological disorders: recent progress and therapeutic perspectives*. *Pharmacol. Ther.* págs. 294-309; Whang J.A., et al. (2014) *Bruton's tyrosine kinase inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis*. *Drug Discov. Today* págs. 1200-4; Satterthwaite A.B. (2017) *Bruton's Tyrosine Kinase, a Component of B Cell Signaling Pathways, Has Multiple Roles in the Pathogenesis of Lupus*. *Front Immunol* págs. 1986; Rip J., et al, (2018) *The Role of Bruton's Tyrosine Kinase in Immune Cell Signaling and Systemic Autoimmunity*. *Crit. Rev. Immunol.* págs. 17-62). Por lo tanto, la inhibición de BTK es un concepto terapéutico atractivo para tratar diversas enfermedades inflamatorias crónicas y autoinmunes, que incluyen la artritis reumatoide, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, urticaria crónica, dermatitis atópica, asma, y Síndrome de Sjögren primario (Tan SL, Liao C, Lucas MC, et al (2013) *Targeting the SYK-BTK axis for the treatment of immunological and hematological disorders: recent progress and therapeutic perspectives*. *Pharmacol. Ther.* págs. 294-309; Whang JA, Chang BY (2014) *Bruton's tyrosine kinase inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis*. *Drug Discov. Today* págs. 1200-4).

Además, se mostró que los niveles de BTK están aumentados en las células B circulantes de un porcentaje significativo de pacientes con SjS, en asociación con niveles elevados de factor reumatoide (FR) en suero (Corneth OBJ et al. (2017) *Enhanced Bruton's Tyrosine Kinase Activity in Peripheral Blood B Lymphocytes From Patients With Autoimmune Disease*. págs. 1313-1324).

N-(3-(6-Amino-5-(2-(*N*-methylacrilamido)etoxi)pirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, es un inhibidor de BTK al que se hace referencia en la presente como Compuesto de Fórmula (I):



(I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El compuesto se describió en la solicitud WO2015/079417 presentada el 4 de junio de 2015 (Número de expediente del abogado PAT056021-WO-PCT). Este compuesto es un inhibidor covalente selectivo, potente, irreversible de la tirosina quinasa de Bruton (BTK), y puede utilizarse en una enfermedad o trastorno mediado por BTK.

Por consiguiente, ahora hemos ideado pautas posológicas para el tratamiento de pacientes con SjS con el compuesto *N*-(3-(6-Amino-5-(2-(*N*-methylacrilamido)etoxi)pirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 Definiciones:

Para los propósitos de interpretar esta memoria descriptiva, se aplicarán las siguientes definiciones y cuando sea apropiado, los términos utilizados en el singular también incluirán el plural y viceversa.

La frase "farmacéuticamente aceptable" como se emplea en la presente se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones, y/o formas farmacéuticas los cuales, dentro del alcance del buen juicio médico, son adecuados para utilizar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesivas toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, en consonancia con una relación beneficio/riesgo razonable.

Cualquier fórmula proporcionada en la presente también está destinada a representar formas no marcadas así como también formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas proporcionadas en la presente excepto que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene un número de masa o masa atómica seleccionados. Los isótopos que se pueden incorporar en el compuesto de la divulgación incluyen, por ejemplo, isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, flúor y cloro, tales como ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F y ^{36}Cl . En consecuencia, debería

comprenderse que la presente divulgación incluye un compuesto que incorpora uno o más de cualquiera de los isótopos mencionados anteriormente, que incluyen, por ejemplo, isótopos radioactivos, tales como ^3H y ^{14}C , o aquéllos en los cuales están presentes isótopos no radioactivos, tales como ^2H y ^{13}C . Dichos compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (con ^{14}C), estudios cinéticos de reacción (con, por ejemplo, ^2H o ^3H), técnicas de detección o de imágenes, tales como tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) que incluyen ensayos de distribución tisular de fármaco o sustrato, o en el tratamiento radioactivo de los pacientes. En particular, un compuesto marcado o ^{18}F puede ser particularmente deseable para los estudios PET o SPECT. Los compuestos marcados isotópicamente en general se pueden preparar por medio de técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo, utilizando reactivos marcados isotópicamente apropiados en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

El término "combinación farmacéutica" como se utiliza en la presente denota un producto que resulta del uso o de la mezcla o combinación de más de un principio activo. Debería comprenderse que combinación farmacéutica como se utiliza en la presente incluye ambas combinaciones fijas y no fijas de los principios activos. El término "combinación fija" significa que los principios activos, por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más compañeros de combinación, se administran a un paciente de manera simultánea como una única entidad o forma farmacéutica. El término en dicho caso se refiere a una combinación de dosis fija en una forma farmacéutica unitaria (por ejemplo, cápsula, comprimido o sobre). Los términos "combinación no fija" o un "kit de partes" ambos denotan que los principios activos, por ejemplo, un compuesto de la presente divulgación y uno o más compañeros de combinación y/o uno o más coagentes, se administran o se coadministran a un paciente de manera independiente como entidades separadas ya sea de forma simultánea, concurrente o secuencial sin límites de tiempo específicos en donde dicha administración proporciona niveles terapéuticamente efectivos de los dos compuestos en el cuerpo del paciente, en especial donde estos intervalos de tiempo permiten que los compañeros de combinación muestren un efecto cooperativo, por ejemplo, aditivo o sinérgico. El término "combinación no fija" también se aplica a la terapia de cóctel, por ejemplo, la administración de tres o más principios activos. El término "combinación no fija" por lo tanto define en especial la administración, el uso, la composición o la formulación en el sentido de que el compuesto descripto en la presente se puede dosificar independientemente uno de otro, es decir, de manera simultánea o en diferentes puntos de tiempo. Debería comprenderse que el término "combinación no fija" también abarca el uso de un agente único conjuntamente con uno o más productos de combinación fija teniendo cada formulación independiente distintas cantidades de los principios activos contenidos en ella. Además debería comprenderse que los productos de combinación descriptos en la presente así como también el término "combinaciones no fijas" abarcan principios activos (incluidos los compuestos descriptos en la presente) donde los compañeros de combinación se administran como formas farmacéuticas completamente separadas o como formulaciones farmacéuticas que también se venden independientemente unas de otras. Las instrucciones para el uso de la combinación no fija están o se pueden proporcionar en el envase, por ejemplo, folleto o similares, o en otra información que se proporciona a los médicos y/o al personal médico. Las formulaciones independientes o las partes de la formulación, los productos o las composiciones, se pueden administrar entonces de forma simultánea o cronológicamente escalonada, es decir las partes individuales del kit de partes se pueden administrar cada una en diferentes puntos de tiempo y/o con intervalos de tiempo iguales o diferentes para cualquier parte del kit de partes. En particular, los intervalos de tiempo para la dosificación se eligen de modo tal que el efecto sobre la enfermedad tratada con el uso combinado de las partes sea más grande/mayor que el efecto obtenido mediante el uso solamente del compuesto de Fórmula (I); por lo tanto los compuestos utilizados en la combinación farmacéutica descrita en la presente son conjuntamente activos. La proporción de las cantidades totales de un compuesto de fórmula I respecto a un segundo agente a administrar como una combinación farmacéutica se puede modificar o ajustar con el objeto de adaptarse mejor a las necesidades de una subpoblación de pacientes en particular a tratar o a las necesidades del paciente individual, las cuales pueden deberse, por ejemplo, a la edad, sexo, peso corporal, etc. de los pacientes.

Se pretende que los términos "coadministración" o "administración combinada" o similares como se utilizan en la presente abarquen la administración de uno o más compuestos descriptos en la presente conjuntamente con un compañero de combinación seleccionado a un único sujeto que lo necesita (por ejemplo, un paciente o sujeto), y se pretende que incluyan pautas posológicas en las cuales los compuestos no se administran necesariamente por medio de la misma ruta de administración y/o al mismo tiempo.

El término "composición farmacéutica" se define en la presente para referirse a una mezcla (por ejemplo, una solución o una emulsión) que contiene al menos un agente terapéutico o principio activo para administrarse a un animal de sangre caliente, por ejemplo, un mamífero o ser humano, con el objeto de prevenir o tratar una enfermedad o afección en particular que afecta al animal de sangre caliente.

El término "una cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto (es decir, compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) de la presente divulgación se refiere a una cantidad del compuesto de la presente divulgación que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto (paciente o sujeto), por

- ejemplo, la reducción o inhibición de una actividad enzimática o proteica, o mejorará los síntomas, aliviará las afecciones, retrasará o retardará la progresión de la enfermedad, o prevendrá una enfermedad, etc. La dosificación terapéuticamente efectiva de un compuesto, de la composición farmacéutica, o de las combinaciones de los mismos, depende de la especie del paciente, del peso corporal, la edad, el sexo y la condición individual, del trastorno o enfermedad o de la gravedad de los mismos que se está tratando. Un médico, clínico o veterinario con conocimientos ordinarios puede determinar fácilmente la cantidad efectiva de cada uno de los principios activos necesaria para prevenir, tratar o inhibir el progreso del trastorno o enfermedad.
- 5
- 10 La frecuencia de la dosificación puede variar dependiendo del compuesto utilizado y de la afección en particular a tratar o prevenir. En general, se prefiere el uso de la dosificación mínima que sea suficiente para proporcionar una terapia efectiva. En general los pacientes se pueden controlar en cuanto a su efectividad terapéutica utilizando ensayos adecuados para la afección que se está tratando o previniendo, con los cuales estarán familiarizados los expertos en la técnica.
- 15 Como se utiliza en la presente, el término "portador" o "portador farmacéuticamente aceptable" incluye todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, surfactantes, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes retardadores de la absorción, sales, conservantes, fármacos, estabilizadores de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes desintegrantes, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, colorantes y similares y las combinaciones de los mismos, como sabrán los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18.^a Ed. Mack Printing Company, 1990, págs. 1289-1329). Excepto en la medida en que cualquier portador convencional sea incompatible con el principio activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.
- 20
- 25 Como se utiliza en la presente, el término "sujeto" se refiere a un animal. Típicamente, el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere a por ejemplo, primates (por ejemplo, seres humanos, masculinos o femeninos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves y similares. En ciertas realizaciones, el sujeto es un primate. En una realización preferida, el sujeto es un ser humano. El término "sujeto" se utiliza indistintamente con "paciente" cuando éste se refiere a un ser humano.
- 30
- 35 Como se utiliza en la presente, un sujeto "necesita" un tratamiento si dicho sujeto se beneficiaría de manera biológica, médica o en la calidad de vida a partir de dicho tratamiento.
- Como se utiliza en la presente, la frase "población de pacientes" se utiliza para referirse a un grupo de pacientes.
- 40
- 45 El término "que comprende" abarca "que incluye" así como también "que consta de," por ejemplo, una composición "que comprende" X puede constar exclusivamente de X o puede incluir algo adicional, por ejemplo, X + Y.
- 50
- 55 El término "aproximadamente" en relación con un valor numérico x significa, por ejemplo, +/-10%. Cuando se utiliza delante de un intervalo numérico o una lista de números, el término "aproximadamente" se aplica a cada número en la serie, por ejemplo, la frase "aproximadamente 1-5" debería interpretarse como "aproximadamente 1 – aproximadamente 5", o, por ejemplo, la frase "aproximadamente 1, 2, 3, 4" debería interpretarse como "aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, etc."
- 60
- Como se utiliza en la presente, "que se selecciona" y "seleccionado" en referencia a un paciente se utiliza para referirse a que un paciente en particular se elige específicamente de un grupo más grande de pacientes sobre la base de (debido a) que el paciente en particular tiene un criterio predeterminado. De modo similar, "tratar de manera selectiva" se refiere a proporcionar tratamiento a un paciente que tiene una enfermedad en particular, donde ese paciente se elige específicamente de un grupo más grande de pacientes sobre la base de que el paciente en particular tiene un criterio predeterminado. De modo similar, "administrar de manera selectiva" se refiere a administrar un fármaco a un paciente que se elige específicamente de un grupo más grande de

pacientes sobre la base de (debido a) que el paciente en particular tiene un criterio predeterminado. Por "seleccionar", "tratar de forma selectiva" y "administrar de forma selectiva", se denota que a un paciente se le suministra una terapia personalizada en base al historial personal del paciente (por ejemplo, intervenciones terapéuticas previas, por ejemplo, tratamiento previo con agentes biológicos), biología (por ejemplo, marcadores genéticos particulares) y/o manifestación (por ejemplo, no cumplir con criterios de diagnóstico particulares), en lugar de suministrársele un régimen de tratamiento estándar basado únicamente en la pertenencia del paciente a un grupo más grande. Seleccionar, en referencia a un método de tratamiento como se utiliza en la presente, no se refiere al tratamiento fortuito de un paciente que tiene un criterio en particular, sino que se refiere a la elección deliberada de administrar el tratamiento a un paciente en base a que el paciente tiene un criterio en particular. Por lo tanto, el tratamiento/administración selectivo/a difiere del tratamiento/administración estándar, que suministra un fármaco en particular a todos los pacientes que tienen una enfermedad en particular, independientemente de su historial personal, manifestaciones de la enfermedad y/o biología. En algunas realizaciones, el paciente se seleccionó para el tratamiento en base a tener SjS.

15 **Realizaciones de la invención:**

Síndrome de Sjögren y efectividad del tratamiento de acuerdo con la invención

20 El inhibidor de BTK divulgado, es decir, el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede utilizar *in vitro*, *ex vivo* o incorporarse en composiciones farmacéuticas y administrarse *in vivo* para tratar a pacientes con SjS (por ejemplo, pacientes humanos).

25 La efectividad de un tratamiento de Sjögren se puede evaluar utilizando diversos métodos y herramientas conocidos que miden el estado del Síndrome de Sjögren y/o la respuesta clínica de Sjögren. Algunos ejemplos incluyen, por ejemplo, el Índice de Actividad de la Enfermedad de Síndrome de Sjögren de EULAR (ESSDAI), Escala de Evaluación Global del Médico (PhGA), Índice Informado por el Paciente con Síndrome de Sjögren de EULAR (ESSPRI), La Escala de Evaluación Funcional de la Terapia de Enfermedades Crónicas-Fatiga (FACT-Fatiga) y EQ5D.

30 **Eficacia**

Las medidas de eficacia clínica relacionadas con los objetivos primarios y secundarios se describen a continuación.

35 **Índice de Actividad de la Enfermedad de Síndrome de Sjögren de EULAR (ESSDAI)**

40 ESSDAI es una medida de los resultados de la enfermedad validada para el Síndrome de Sjögren y se aplica a los sujetos del estudio (Seror R, et al (2015) *Validation of EULAR primary Sjögren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient indexes (ESSPRI)*. Ann. Rheum. Dis. págs. 859-66). El instrumento contiene 12 dominios específicos de órganos que contribuyen a la actividad de la enfermedad. Para cada dominio, las características de la actividad de la enfermedad se puntúan en 3 o 4 niveles de acuerdo con su gravedad. Estas puntuaciones se suman a continuación a través de los 12 dominios de manera ponderada para proporcionar la puntuación total. Los dominios (ponderaciones) son los siguientes: constitucional (3), linfadenopatía (4), glandular (2), articular (2), cutáneo (3), pulmonar (5), renal (5), muscular (6), PNS (5), CNS (5), hematológico (2) y biológico (1). 45 La puntuación máxima posible es 123.

50 En nuestro estudio, para calcular el ESSDAI, los 12 dominios de órganos se deben evaluar todos de manera individual en cada punto de tiempo programado (desde la visita de cribado hasta el final del estudio). Las evaluaciones de los dominios se introducen en una tabla (proporcionada por un proveedor central) y el software calcula la puntuación ESSDAI.

55 Para evaluaciones no enumeradas en el protocolo como pruebas obligatorias pero que pueden ser necesarias para estimar ESSDAI, que incluyen radiografía, tomografía computarizada de alta resolución (HRCT), prueba de función pulmonar (DLCO, FVC), tasa estimada de filtración glomerular (eGFR), electromiografía (EMG), biopsia muscular (o cualquier otra), queda a criterio del investigador evaluarlas en base a los signos y síntomas del paciente para proporcionar una lectura de ESSDAI correcta. El índice de enfermedad de síndrome de Sjögren de EULAR (ESSDAI), las ponderaciones y las definiciones de los dominios e ítems se sintetizan en la tabla 1:

Dominio [ponderación]	Nivel de actividad	Descripción
Constitucional [3]	No = 0	Ausencia de los siguientes síntomas
Exclusión de fiebre de origen infeccioso y pérdida de peso voluntaria	Baja = 1 Moderada = 2	Fiebre leve o intermitente (37,5-38,5°C)/sudores nocturnos y/o pérdida de peso involuntaria de 5-

Dominio [ponderación]	Nivel de actividad	Descripción
		10% del peso corporal
Linfadenopatía [4]	No = 0	Fiebre intensa ($>38,5^{\circ}\text{C}$)/sudores nocturnos y/o pérdida de peso involuntaria de $>10\%$ del peso corporal
Exclusión de infección	Baja = 1	Ausencia de las siguientes características
	Moderada = 2	Linfadenopatía ≥ 1 cm en cualquier región nodal o ≥ 2 cm en la región inguinal
	Alta = 3	Linfadenopatía ≥ 2 cm en cualquier región nodal o ≥ 3 cm en la región inguinal, y/o esplenomegalia (clínicamente palpable o evaluada por medio de imágenes)
Glandular [2]	No = 0	Trastorno proliferativo maligno de células B actual
Exclusión de cálculos o infección	Baja = 1	Ausencia de inflamación glandular
	Moderada = 2	Inflamación glandular pequeña con parótida agrandada (≤ 3 cm), o inflamación submandibular o lacrimal limitada
		Gran inflamación glandular con parótida agrandada (>3 cm), o importante inflamación submandibular o lacrimal
Articular [2]	No = 0	Ausencia de afectación articular actualmente activa
Exclusión de osteoartritis	Baja = 1	Artralgias en manos, muñecas, tobillos y pies acompañadas de rigidez matutina (>30 min)
	Moderada = 2	sinovitis 1–5 (de 28 recuentos totales)
	Alta = 3	sinovitis ≥ 6 (de 28 recuentos totales)
Cutáneo [3]	No = 0	Ausencia de afectación cutánea actualmente activa
Calificar como 'sin actividad' las características estables de larga duración relacionadas con daños	Baja = 1	Eritema multiforme
	Moderada = 2	Vasculitis cutánea limitada, incluyendo vasculitis urticaria, o púrpura limitada a pies y tobillos, o lupus cutáneo subagudo
	Alta = 3	Vasculitis cutánea difusa, incluyendo vasculitis urticaria, o púrpura difusa, o úlceras relacionadas con vasculitis
Pulmonar* [5]	No = 0	Ausencia de afectación pulmonar actualmente activa
Calificar como 'sin actividad' las características estables de larga duración relacionadas con daños, o	Baja = 1	Afectación bronquial o tos persistente sin anomalías
	Moderada = 2	

Dominio [ponderación]	Nivel de actividad	Descripción
afectación respiratoria no relacionada con la enfermedad (consumo de tabaco, etc)	Alta = 3	radiográficas en la radiografía o evidencia radiológica o por HRCT de enfermedad pulmonar intersticial sin disnea y prueba de función pulmonar normal
		Afectación pulmonar moderadamente activa, tal como enfermedad pulmonar intersticial que se muestra por medio de HCRT con dificultad para respirar durante el ejercicio (NYHA II) o pruebas de función pulmonar anormales restringidas a $70\% > DL_{CO} \geq 40\%$ u $80\% > FVC \geq 60\%$
		Afectación pulmonar altamente activa, tal como enfermedad pulmonar intersticial que se muestra por medio de HRCT con dificultad para respirar en reposo (NYHA III, IV) o con pruebas de función pulmonar anormales $DL_{CO} < 40\%$ o $FVC < 60\%$
Renal [5]	No = 0	Ausencia de afectación renal actualmente activa con proteinuria $< 0,5$ g/día, sin hematuria, sin leucocituria, sin acidosis, o proteinuria estable de larga duración debido al daño
Calificar como 'sin actividad' las características estables de larga duración relacionadas con daños y afectación renal no relacionada con la enfermedad.	Baja = 1 Moderada = 2 Alta = 3	Evidencia de afectación renal activa leve, limitada a acidosis tubular sin insuficiencia renal o afectación glomerular con proteinuria (entre 0,5 y 1 g/día) y sin hematuria o insuficiencia renal (GFR ≥ 60 ml/min)
Si se ha realizado biopsia, por favor calificar primero la actividad basada en las características histológicas		Afectación renal moderadamente activa, tal como acidosis tubular con insuficiencia renal (GFR < 60 ml/min) o afectación glomerular con proteinuria entre 1 y 1,5 g/día y sin hematuria o insuficiencia renal (GFR ≥ 60 ml/min) o evidencia histológica de glomerulonefritis extramembranosa o infiltrado linfoide intersticial importante
		Afectación renal altamente activa, tal como afectación glomerular con proteinuria $> 1,5$ g/día o hematuria o insuficiencia renal (GFR < 60 ml/min), o evidencia histológica de glomerulonefritis proliferativa o afectación renal relacionada con crioglobulinemia
Muscular* [6]	No = 0	Ausencia de afectación muscular actualmente activa
Exclusión de debilidad debida a los corticosteroides	Baja = 1 Moderada = 2	Miositis activa leve que se muestra por medio de EMG o biopsia

Dominio [ponderación]	Nivel de actividad	Descripción
	Alta = 3	anormal sin debilidad y creatina quinasa ($N < CK \leq 2N$)
		Miositis moderadamente activa confirmada por medio de EMG o biopsia anormal con debilidad (déficit máximo de 4/5) o creatina quinasa elevada ($2N < CK \leq 4N$)
		Miositis altamente activa que se muestra por medio de EMG o biopsia anormal con debilidad (déficit $\leq 3/5$) o creatina quinasa elevada ($> 4N$)
PNS* [5]	No = 0	Ausencia de afectación actualmente activa de PNS
Calificar como 'sin actividad' las características estables de larga duración relacionadas con daños o afectación de PNS no relacionada con la enfermedad	Baja = 1	Afectación activa leve del sistema nervioso periférico, tal como polineuropatía axonal sensorial pura que se muestra por NCS o neuralgia trigeminal (V)
	Moderada = 2	
	Alta = 3	Afectación moderadamente activa del sistema nervioso periférico que se muestra por medio de NCS, tal como neuropatía sensitivomotora axonal con déficit motor máximo de 4/5, neuropatía sensorial pura con presencia de vasculitis crioglobulinámica, ganglionopatía con síntomas restringidos a ataxia leve/moderada, polineuropatía desmielinizante inflamatoria (CIDP) con deterioro funcional leve (déficit motor máximo de 4/5 o ataxia leve) O afectación del nervio craneal de origen periférico (excepto neuralgia trigeminal (V))
		Afectación de PNS altamente activa que se muestra por medio de NCS, tal como neuropatía sensitivomotora axonal con déficit motor $\leq 3/5$, afectación del nervio periférico debido a vasculitis (mononeuritis múltiple, etc.), ataxia grave por ganglionopatía, polineuropatía desmielinizante inflamatoria (CIDP) con deterioro funcional grave: déficit motor $\leq 3/5$ o ataxia grave
CNS* [5]	No = 0	Ausencia de afectación de CNS actualmente activa
Calificar como 'sin actividad' las características estables de larga duración relacionadas con daños o afectación de CNS no relacionada con la enfermedad	Alta = 3	Características de CNS actualmente activas, tales como vasculitis cerebral con accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio, convulsiones, mielitis transversa, meningitis linfocítica, síndrome similar a la esclerosis múltiple con déficit motor

Dominio [ponderación]	Nivel de actividad	Descripción
Hematológico [2]		Ausencia de citopenia autoinmune
Para la anemia, la neutropenia, y la trombopenia, sólo se debe considerar la citopenia autoinmune	Baja = 1 Moderada = 2	Citopenia de origen autoinmune con neutropenia (1000<neutrófilos<1500/mm ³), y/o anemia (10<hemoglobina<12 g/dl), y/o trombocitopenia (100000<plaquetas<150000/mm ³) O linfopenia (500<linfocitos<1000/mm ³)
Exclusión de la deficiencia de vitaminas o hierro, citopenia inducida por fármacos	Alta = 3	Citopenia de origen autoinmune con neutropenia (500≤neutrófilos≤1000/mm ³), y/o anemia (8≤hemoglobina≤10 g/dl), y/o trombocitopenia (50000≤plaquetas≤100000/mm ³) O linfopenia (≤500/mm ³)
Biológico [1]	No = 0 Baja = 1 Moderada = 2	Ausencia de cualquiera de las siguientes características biológicas Componente clonal y/o hipocomplementemia (baja C4 o C3 o CH50) y/o hipergammaglobulinemia o alto nivel de IgG entre 16 y 20 g/l Presencia de crioglobulinemia y/o hipergammaglobulinemia o alto nivel de IgG >20 g/l, y/o hipogammaglobulinemia de aparición reciente o disminución reciente del nivel de IgG (<5 g/l)

Escala de Evaluación Global del Médico (PhGA)

- 5 El Investigador utiliza la escala de evaluación global del médico para calificar la actividad de la enfermedad de su paciente utilizando 100 mm VAS con un intervalo desde "sin actividad de la enfermedad" (0) hasta "actividad máxima de la enfermedad" (100).
- 10 Para mejorar la objetividad, el médico no debe estar al tanto de las evaluaciones informadas de los resultados del paciente específico, cuando lleve a cabo su propia evaluación sobre ese paciente. Por lo tanto esta evaluación debe realizarse antes de ver la evaluación global de la puntuación total de actividad de la enfermedad del paciente.

Índice Informado por el Paciente con Síndrome de Sjögren de EULAR (ESSPRI)

- 15 ESSPRI es una medida del resultado de la enfermedad establecida para el Síndrome de Sjögren (Seror R, et al (2011) *EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI): development of a consensus patient index for primary Sjögren's syndrome*. Ann. Rheum. Dis. págs. 968-72). Consta de tres dominios de sequedad, dolor y fatiga. El sujeto puede evaluar la gravedad de los síntomas que experimenta en una única escala numérica 0-10 para cada uno de los tres dominios. La puntuación ESSPRI se define como la media de las puntuaciones de las tres escalas: (sequedad + dolor + fatiga) /3.

FACIT-Fatiga

5 La Escala de Evaluación Funcional de la Terapia de Enfermedades Crónicas-Fatiga (FACIT-F v4) es una herramienta breve, de 13 ítems, fácil de administrar, que mide el nivel de fatiga de un individuo durante sus actividades diarias habituales en la última semana. El nivel de fatiga se mide en una escala Likert de 5 puntos (0 = para nada, 1 = un poco, 2 = algo, 3 = bastante, 4 = mucho) (Webster K, et al. (2003) *The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. Health Qual Life Outcomes* pág. 79).

10 **EQ5D**

10 EQ-5D es un instrumento estandarizado que mide la calidad de vida relacionada con la salud.

15 El EQ-5D consta de un sistema descriptivo y la escala EQ VAS.

15 El sistema descriptivo comprende cinco dimensiones: movilidad, autocuidado, actividades habituales, dolor/malestar y ansiedad/depresión. Éste puede utilizarse como una medida cuantitativa de los resultados de salud que refleja el juicio del propio paciente. Las puntuaciones de estas cinco dimensiones pueden presentarse como un perfil de salud o pueden convertirse en un único número de índice de síntesis (utilidad) que refleja la preferencia en comparación con otros perfiles de salud.

20 20 La EQ VAS registra la salud autoevaluada del paciente en una escala analógica visual vertical donde 0 representa el 'Peor Estado de Salud imaginable' y 100 el 'Mejor Estado de Salud imaginable'.

25 **Idoneidad de las evaluaciones de eficacia**

25 Las medidas de eficacia en este estudio se basan principalmente en ESSDAI (Índice de Actividad de la Enfermedad de SS de EULAR) que mide los criterios de la enfermedad específicos de cada órgano, y en ESSPRI (Índice Informado por el Paciente con Síndrome de Sjögren [SS] de la Liga Europea Contra el Reumatismo [EULAR]) que mide el impacto subjetivo de la enfermedad en el paciente. Ambos instrumentos son 30 medidas de referencia ampliamente aceptadas y validadas de las manifestaciones sistémicas y sintomáticas del SjS, respectivamente. El ESSDAI es un índice de actividad de la enfermedad sistémica que clasifica la actividad de la enfermedad en 3-4 niveles, sobre cada uno de los 12 dominios ponderados de manera diferenciada (biológico, hematológico, articular, glandular, cutáneo, constitucional, linfadenopatía, renal, pulmonar, PNS, CNS y muscular). Una puntuación ponderada compuesta proporciona una evaluación precisa de la actividad de la enfermedad, con una buena sensibilidad al cambio, según se valida en estudios de cohortes múltiples (Seror R et al (2015) *Validation of EULAR primary Sjögren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient indexes (ESSPRI)*. Ann. Rheum. Dis. págs. 859-66). La herramienta ESSPRI, por otro lado, es una puntuación 35 compuesta informada por el paciente de síntomas de sequedad, dolor en las extremidades y fatiga evaluados en una escala analógica visual de 0-10, durante las 2 semanas anteriores (Seror R et al (2011) *EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI): development of a consensus patient index for primary Sjögren's syndrome*. Ann. Rheum. Dis. págs. 968-72). Las puntuaciones informadas por los pacientes tienen poca 40 sensibilidad al cambio en la actividad de la enfermedad, pero entre las herramientas disponibles, se ha informado que ESSPRI tiene una sensibilidad significativamente mejor. Un estudio prospectivo reciente informó sobre la escasa correlación entre las puntuaciones sistémicas y las de los pacientes, lo que sugiere que los dos índices 45 evalúan componentes complementarios de la actividad de la enfermedad, subrayando por lo tanto la importancia de la evaluación de ambos parámetros para llegar a una evaluación precisa de la actividad de la enfermedad y del cambio de la misma (Seror R et al (2015) *Validation of EULAR primary Sjögren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient indexes (ESSPRI)*. Ann. Rheum. Dis. págs. 859-66).

50 50 Composición farmacéutica

50 El inhibidor de BTK, es decir, el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede utilizar como una composición farmacéutica cuando se combina con un portador farmacéuticamente aceptable. Dicha composición puede contener, además del compuesto de Fórmula (I), portadores, diversos diluyentes, rellenos, sales, tampones, estabilizadores, solubilizantes, y otros materiales conocidos en la técnica. Las características del portador dependen de la vía de administración. Las composiciones farmacéuticas para utilizar en los métodos divulgados también pueden contener agentes terapéuticos adicionales para el tratamiento del trastorno diana en particular. Por ejemplo, una composición farmacéutica también puede incluir agentes antiinflamatorios o antipicazón. Dichos factores y/o agentes adicionales se pueden incluir en la composición farmacéutica para producir un efecto sinérgico con el compuesto de Fórmula (I), o para minimizar los efectos secundarios provocados por el compuesto de Fórmula (I). En realizaciones preferidas, la composición farmacéutica para utilizar en los métodos divulgados comprende el compuesto de Fórmula (I) en una dosis de 10 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg o aproximadamente 100 mg.

Las composiciones adecuadas para la administración oral incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención en forma de comprimidos, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsión, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas al uso oral se preparan de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparados farmacéuticamente apetecibles y agradables al paladar. Los comprimidos pueden contener el principio activo en mezcla con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables, los cuales son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegración, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos están sin recubrir o recubiertos por medio de técnicas conocidas para retardar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retardo de tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura en donde el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en donde el principio activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las composiciones farmacéuticas para utilizar en los métodos divulgados se pueden fabricar de manera convencional. En una realización, la composición farmacéutica se proporciona para la administración oral. Por ejemplo las composiciones farmacéuticas son comprimidos o cápsulas de gelatina que comprenden el principio activo conjuntamente con

- a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;
- b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o de calcio y/o polietilenglicol; también para los comprimidos
- c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona; si se desea
- d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal sódica, o mezclas efervescentes; y/o
- e) absorbentes, colorantes, sabores y edulcorantes.

Los comprimidos pueden o bien recubrirse con película o bien recubrirse entéricamente de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica.

Combinaciones:

En la práctica de algunos de los métodos de tratamiento o usos de la presente divulgación, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra a un paciente, por ejemplo, un mamífero (por ejemplo, un ser humano). Si bien se comprende que los métodos divulgados proporcionan el tratamiento de pacientes con Sjögren utilizando el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, la terapia no es necesariamente una monoterapia. De hecho, si se selecciona un paciente para el tratamiento con un compuesto de Fórmula (I), entonces el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar de acuerdo con los métodos de la divulgación ya sea solo o en combinación con otros agentes y terapias para el tratamiento de pacientes con Sjögren, por ejemplo, en combinación con al menos un agente para Sjögren adicional. Cuando se coadministra con uno o más agente(s) para SjS adicional(es), un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar o bien de manera simultánea con el otro agente, o bien de manera secuencial. Si se administra de manera secuencial, el médico tratante decidirá la secuencia apropiada de administración del compuesto de Fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con otros agentes y las dosificaciones apropiadas para el cosuministro.

Diversas terapias pueden combinarse de manera beneficiosa con el compuesto de Fórmula (I) divulgado o con una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, durante el tratamiento de SjS. Dichas terapias incluyen esteroides (corticosteroide tal como prednisona o equivalente); DMARD tales como por ejemplo hidroxicloroquina (Plaquenil), metotrexato (Trexall), sulfasalazina (Azulfidina), minociclina (Minocin) o leflunomida (Arava); o un fármaco depletor de las células B tal como Rituximab.

Un experto en la técnica podrá discernir las dosificaciones apropiadas de los agentes para SjS anteriores para el

cosuministro con el compuesto de Fórmula (I) divulgado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Kits de la invención

- 5 La divulgación también engloba kits para su uso en el tratamiento de SjS. Dichos kits comprenden un inhibidor de BTK, por ejemplo, *N*-(3-(6-Amino-5-(2-(*N*-metilacrilamido)etoxi)pirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida o una composición farmacéutica de la misma. Además, dichos kits pueden comprender instrucciones para el uso.
- 10 En una realización, el kit comprende dos o más dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, el kit comprende medios para retener por separado dichas composiciones, tales como un recipiente, botella dividida, o paquete de papel de aluminio dividido. Un ejemplo de dicho kit es un paquete blíster, como típicamente se utiliza para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares.
- 15 El kit de la invención se puede utilizar para administrar diferentes formas farmacéuticas, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas a diferentes intervalos de dosificación, o para titular las composiciones separadas entre sí. Para ayudar al cumplimiento, el kit de la invención típicamente comprende instrucciones para la administración.
- 20 En las terapias de combinación de la invención, el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el otro agente para SjS (como se define en la presente) pueden ser fabricados y/o formulados por el mismo fabricante o diferentes fabricantes. Además, el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el otro agente para SjS pueden ser agrupados en una terapia de combinación: (i) antes de la entrega del producto de combinación a los médicos (por ejemplo en el caso de un kit que comprende un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el otro agente para SjS); (ii) por los propios médicos (o bajo la guía del médico) poco antes de la administración; (iii) en los propios pacientes, por ejemplo durante la administración secuencial del compuesto de Fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y del otro agente para SjS.

Realizaciones adicionales

- 30 En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en una dosis diaria de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg.
- 35 En otras realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en una dosis diaria de aproximadamente 100 mg.
- 40 En otras realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en una dosis diaria de aproximadamente 50 mg.
- 45 En otras realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en una dosis diaria de aproximadamente 35 mg.
- 50 En otras realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en una dosis diaria de aproximadamente 20 mg.
- 55 En una realización, el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra una vez al día en una dosis de aproximadamente 10 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 50 mg o aproximadamente 100 mg.
- 60 En otra realización, el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra dos veces al día en una dosis de aproximadamente 10 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 50 mg o aproximadamente 100 mg.
- 65 Se comprenderá que se puede requerir un aumento de la dosis para ciertos pacientes, por ejemplo, pacientes con Sjögren que presentan una respuesta inadecuada (por ejemplo, según se mide por medio de cualquiera de los sistemas de puntuación de Sjögren divulgados en la presente). Además se comprenderá que también se puede requerir la reducción de la dosis para ciertos pacientes, por ejemplo, pacientes con Sjögren que presentan eventos adversos o una respuesta adversa al tratamiento con el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Por lo tanto, las dosificaciones del compuesto de Fórmula (I) o de una

sal farmacéuticamente aceptable del mismo, pueden ser de menos de aproximadamente 10 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 50 mg o aproximadamente 100 mg.

- 5 El momento de la dosificación generalmente se mide a partir del día de la primera dosis de compuesto de Fórmula (I), o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (el cual también se conoce como "línea de base"). El momento de la dosificación generalmente se mide a partir del día de la primera dosis de Compuesto de Fórmula (I), o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (el cual también se conoce como "línea de base").
- 10 Sin embargo, los proveedores de atención médica a menudo utilizan diferentes convenciones de nomenclatura para identificar las pautas posológicas. Para mayor claridad, como se divulga en la presente, se hace referencia al primer día de dosificación como día 1. No obstante, un experto en la técnica comprenderá que esta convención de nomenclatura se utiliza simplemente por coherencia y no debería interpretarse como limitativa, es decir, la dosificación diaria es la provisión de una dosis diaria del compuesto de Fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el médico se puede referir a un día en particular como "día 0" o "día 1".
- 15 En la presente también se divulga un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizar en el tratamiento de SjS, en donde la dosis diaria del compuesto es aproximadamente 10 mg – aproximadamente 200 mg diariamente.
- 20 En una realización de los métodos, usos y kits divulgados, el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en una dosis diaria de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg.
- 25 En otra realización de los métodos, usos y kits divulgados, el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en una dosis diaria de aproximadamente 10 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 100 mg o aproximadamente 200 mg.
- 30 En otra realización de los métodos, usos y kits divulgados, el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en una dosis diaria de aproximadamente 100 mg.
- 35 En otra realización de los métodos, usos y kits divulgados, el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en una dosis diaria de aproximadamente 50 mg.
- 40 En otra realización de los métodos, usos y kits divulgados, el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en una dosis diaria de aproximadamente 35 mg.
- 45 En otra realización de los métodos, usos y kits divulgados, el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en una dosis diaria de aproximadamente 20 mg.
- 50 En otra realización de los métodos, usos y kits divulgados, el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra una vez al día en una dosis de aproximadamente 10 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 50 mg o aproximadamente 100 mg.
- 55 En otra realización de los métodos, usos y kits divulgados, el paciente tiene SjS de moderado a grave. Un paciente con SjS de moderado a grave se define como un paciente que tiene antes del tratamiento con el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una puntuación ESSDAI (basada en la puntuación ponderada como se muestra en la tabla 1) ≥ 5 (es decir, al menos 5) de 8 dominios definidos (biológico, hematológico, articular, cutáneo, glandular, linfadenopatía, renal, constitucional) y una puntuación ESSPRI de al menos 5.
- 60 En otra realización de los métodos, usos y kits divulgados, el paciente es un adulto.
- En otra realización de los métodos, usos y kits divulgados, el paciente logra en la semana 12 o en la semana 24 de tratamiento un cambio desde la línea de base en al menos uno de los resultados informados por el paciente

y/o el médico (es decir ESSPRI, FACIT-F, EQ-5D, PhGA).

En otra realización de los métodos, usos y kits divulgados, el paciente logra en la semana 12 o en la semana 24 de tratamiento un cambio desde la línea de base de la puntuación ESSPRI.

5 En otra realización de los métodos, usos y kits divulgados, el paciente logra en la semana 12 o en la semana 24 de tratamiento una reducción de la puntuación ESSPRI.

10 En otra realización de los métodos, usos y kits divulgados, el paciente logra en la semana 12 o en la semana 24 de tratamiento una reducción de la puntuación ESSPRI en al menos un punto, con preferencia al menos 2 puntos.

15 En otra realización de los métodos, usos y kits divulgados, el paciente logra en la semana 12 o en la semana 24 de tratamiento una reducción de la puntuación ESSPRI. En otra realización de los métodos, usos y kits divulgados, el paciente logra en la semana 12 o en la semana 24 de tratamiento una reducción de al menos el 15%, al menos el 25%, al menos el 35%, al menos el 50% o al menos el 60% en la puntuación ESSPRI. Una reducción de la puntuación ESSPRI se calcula como:

$$\left(1 - \frac{\text{ESSPRI después del tratamiento}}{\text{ESSPRI antes del tratamiento}} \right) \times 100$$

20 En otra realización de los métodos, usos y kits divulgados, el paciente logra en la semana 12 o en la semana 24 de tratamiento una reducción de la puntuación ESSDAI.

25 Aún en otra realización de los métodos, usos y kits divulgados, el paciente logra en la semana 12 o en la semana 24 de tratamiento una reducción de la puntuación ESSDAI en al menos 3 puntos.

En otra realización de los métodos, usos y kits divulgados, el paciente logra en la semana 12 o en la semana 24 de tratamiento un cambio desde la línea de base de la puntuación ESSDAI.

30 En realizaciones preferidas de los métodos, usos y kits divulgados, el paciente es un adulto. En algunas realizaciones de los métodos, usos y kits divulgados, el paciente es un adolescente.

35 Los detalles de una o más realizaciones de la divulgación se exponen en la descripción adjunta arriba. A pesar de que en la práctica o en las pruebas de la presente divulgación se pueden utilizar cualesquiera métodos y materiales similares o equivalentes a aquéllos descritos en la presente, ahora se describen los métodos y materiales preferidos. Otras características, objetos y ventajas de la divulgación serán evidentes a partir de la descripción y de las reivindicaciones. En la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular incluyen referencias en plural a menos que el contexto claramente lo indique de otra manera. A menos que se definan de otra manera, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente tienen el mismo significado que el que entiende comúnmente un experto en la técnica a la cual pertenece esta divulgación.

40 Los siguientes Ejemplos se presentan con el objeto de ilustrar más completamente las realizaciones preferidas de la divulgación.

45 **Abreviaturas**

AE evento adverso

AUC área bajo la curva

50 AUCinf área bajo la curva de concentración en plasma (o suero o sangre)-tiempo desde el tiempo cero hasta el infinito (masa x tiempo/volumen)

AUCúlt área bajo la curva de concentración en plasma (o suero o sangre)-tiempo desde el tiempo cero hasta el tiempo de la última concentración cuantificable (masa x tiempo/volumen)

AUCtau área bajo la curva de concentración en plasma (o suero o sangre)-tiempo desde el tiempo cero hasta el final del intervalo de dosificación tau (masa x tiempo/volumen)

	BCR	receptor de células B
	Bid o b.i.d.	dos veces al día (por el latín: "bis in die")
5	BMI	Índice de Masa Corporal
	BTK	tirosina quinasa de Bruton
10	CBC	recuento sanguíneo completo
	cm	centímetro
15	CL/F	el aclaramiento sistémico (o corporal total) aparente del plasma (o suero o sangre) tras la administración (masa/volumen)
	CNS	sistema nervioso central
	CV	coeficiente de variación
20	DMARD	fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad
	ECG	Electrocardiograma
25	eGFR	tasa estimada de filtración glomerular
	ELISA	Ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas
	EMG	electromiografía
30	EQ-5D salud)	EuroQual 5 dimensions (Instrumento estándar para medir la calidad de vida relacionada con la salud)
	ESSDAI	Índice de Actividad de la Enfermedad de Síndrome de Sjögren de EULAR
35	ESSPRI	Índice Informado por el Paciente con Síndrome de Sjögren de EULAR
	EULAR	Liga Europea contra el Reumatismo
40	FACIT-F	Evaluación Funcional de la Terapia de Enfermedades Crónicas-Fatiga
	FIH	Primero en Seres Humanos
	h	hora
45	HRCT	tomografía computarizada de alta resolución
	i.v.	intravenoso
50	IA	Análisis intermedio
	INR	Proporción Normalizada Internacional
	kg	kilogramo
55	LC-MS/MS	cromatografía líquida/espectrometría de masas–espectrometría de masas
	mAb	anticuerpo monoclonal
60	MCP-Mod	Procedimiento de Comparación Múltiple – Modelado
	MMRM	Medición Repetida del Modelo de efectos Mixtos
	MRT	tiempo medio de permanencia

	NOAC	Anticoagulante Oral Novedoso
	NSAID	Fármaco Antiinflamatorio No Esteroidal
5	PD	Farmacodinámica(s)
	PhGA	Escala de evaluación global del médico
10	PK	Farmacocinética(s)
	PNS	sistema nervioso periférico
	PT	tiempo de protrombina
15	PTT	tiempo parcial de tromboplastina
	Qd o q.d.	una vez al día (por el latín "queque die")
20	QTcF	Intervalo QT corregido por la fórmula de Fridericia
	Race	Proporción de acumulación de fármaco
	SAE	efecto adverso grave
25	SjS	Síndrome de Sjögren
	SOM	Manual de Operaciones del Sitio
30	SPT	prueba de punción cutánea
	SS	Conjunto de Seguridad
	TEC	tirosina-proteína quinasa
35	Vz/F	el volumen aparente de distribución durante la fase de eliminación terminal tras la administración (volumen)

Ejemplo 1: Estudios preclínicos

40 Ejemplo 1a: Ocupación de BTK y relación PK/PD preclínica

45 Los efectos PD *in vivo* de un inhibidor de BTK irreversible como el compuesto (I) se determinan por el grado y la duración de la ocupación de BTK covalente por el inhibidor. La ocupación de BTK después del tratamiento con el Compuesto de Fórmula (I) (al que también se hace referencia como Compuesto (I)) se midió en un inmunoensayo *ex vivo*. La fracción de proteína BTK sin ocupar se analizó después de la incubación *in vitro* con una sonda BTK biotinilada covalente, dado que el compuesto (I) y la sonda se unen a BTK de manera mutuamente excluyente. La BTK sin ocupar, así como también los niveles totales de proteína relativa BTK se determinaron en lisados de tejidos seleccionados y los niveles de BTK sin ocupar se normalizaron respecto a los niveles totales de proteína BTK en las mismas muestras.

50 En ratas hembra una dosis oral única de 3 mg/kg de compuesto (I) dio como resultado una ocupación total de BTK del bazo, una dosis de 1 mg/kg dio como resultado una ocupación del 76% - 81%, mientras que después de una dosis única de 0,3 mg/kg solamente se alcanzó una ocupación parcial del 30%. La ocupación de la BTK en sangre alcanzó niveles concordantes con aquéllos observados en el bazo. A partir de los datos experimentales 55 fue evidente que una exposición sistémica transitoria corta del compuesto (I) es suficiente para lograr la ocupación total de BTK en diversos tejidos con dosis orales bajas de 1-3 mg/kg. La exposición en sangre del compuesto (I) después de una dosis de 1 mg/kg alcanzó 49,1 nM a las 0,5 horas y fue de 5,6 nM a las 5 horas después de la dosis. Esta exposición sistémica muy baja y transitoria es concordante con el modelo PK/PD típico de los inhibidores irreversibles.

60 La duración de la ocupación de BTK se determinó en ratas y ratones después de una dosis oral única de compuesto (I) para el bazo, sangre, ganglios linfáticos y pulmón. En las ratas, la ocupación de BTK mostró una vida media prolongada en sangre de aproximadamente 87 horas. La vida media estimada de ocupación de BTK en el bazo de rata es significativamente más corta que en la sangre con sólo aproximadamente 5 horas. Las

5 diferentes tasas de recambio pueden reflejar el hecho de que las células B y los monocitos que expresan BTK en sangre periférica están en reposo y son relativamente inactivos desde el punto de vista metabólico en comparación con el bazo. La persistencia más prolongada de la ocupación de la BTK en sangre se ha informado anteriormente (Advani et al 2013, J Clin Onc; 31(1):88-94). Todos los otros tejidos analizados (pulmón y ganglio linfático) mostraron una vida media de ocupación y recambio de BTK similares a los del bazo.

10 Dado que los niveles de células que expresan BTK en la piel eran demasiado bajos para permitir la medición de la ocupación, la duración del efecto de PD en la piel después de una dosis única se evaluó en el modelo pasivo inverso de Arthus (RPA) de inflamación de mastocitos mediada por FcγRIII. En este modelo, la inhibición de la hinchazón de la piel fue máxima cuando el compuesto (I) se dosificó 2 horas antes de provocar la reacción de Arthus. El efecto disminuyó gradualmente y alcanzó la línea de base cuando la reacción de Arthus se desencadenó 45 horas o más tarde después de la dosificación del compuesto (I). Esto sugiere que la ocupación de BTK en la piel muestra un curso de tiempo similar al del bazo, pulmón y ganglios linfáticos.

15 15 En estos estudios de farmacología preclínica, la ocupación de BTK y las respectivas lecturas farmacológicas mostraron una fuerte correlación. Por lo tanto, la ocupación de BTK es un biomarcador PD adecuado para utilizar en estudios clínicos y por lo tanto se utilizó en estudios clínicos de Fase 1.

20 Ejemplo 2: Ensayo clínico de fase 1

25 Se realizó un estudio primero en seres humanos para evaluar la seguridad y la tolerabilidad, la farmacocinética (PK) y la farmacodinámica (PD) de dosis únicas y múltiples del compuesto (I) tanto en administración oral una vez al día (qd) como dos veces al día (bid) en voluntarios sanos y en aquéllos con diátesis atópica, para apoyar un mayor desarrollo clínico del compuesto (I) en enfermedades autoinmunes. Este estudio también exploró el efecto de la ingesta de alimentos.

Estudio primero en humanos en hasta aproximadamente 168 voluntarios sanos (HV), de los cuales 64 (en las Partes 2 & 4) tenían diátesis atópica asintomática.

30 30 • La Parte 1 fue un estudio de escalada de dosis única ascendente (SAD) controlado con placebo, de doble enmascaramiento (enmascaramiento para el sujeto y el investigador, sin enmascaramiento para el patrocinador) de 10 cohortes (N=80)

35 • La Parte 2 fue un estudio de escalada de dosis múltiples ascendentes (MAD) (13 dosis durante 12 días) controlado con placebo, de doble enmascaramiento (enmascaramiento para el sujeto y el investigador, sin enmascaramiento para el patrocinador) empleando la dosificación una vez al día en 6 cohortes en voluntarios sanos con diátesis atópica asintomática (N=48)

40 • La Parte 3 fue un estudio cruzado de etiqueta abierta de dosis única del efecto de los alimentos en 12 HV

45 • La Parte 4 fue un estudio de dosis múltiple (25 dosis durante 12 días) controlado con placebo, de doble enmascaramiento (enmascaramiento para el sujeto y el investigador, sin enmascaramiento para el patrocinador) empleando la dosificación dos veces al día en 2 cohortes de voluntarios sanos con diátesis atópica asintomática (N=16)

50 50 • La parte SAD (Parte 1) tenía diez niveles de dosis y las partes MAD (Partes 2 & 4) consistían en ocho niveles de dosis (6 cohortes que utilizaban la dosificación diaria única en la Parte 2 y 2 cohortes que utilizaban la dosificación dos veces al día en la Parte 4). Se asignaron al azar ocho sujetos en cada cohorte para recibir o bien el compuesto (I) o bien el placebo correspondiente en una proporción de 6:2 (agente activo: placebo) en las partes SAD y MAD. Dentro de la parte SAD, debían evaluarse dosis hasta aproximadamente 4 veces la dosis farmacológicamente activa (PAD) estimada antes de iniciar la parte MAD del estudio, siempre y cuando no hubiera ninguna señal de seguridad emergente de la parte SAD hasta entonces. La dosis diaria total de compuesto (I) utilizada en la Parte 2 (Régimen MAD qd) y en la Parte 4 (Régimen de dosis múltiples bid) no excedió el nivel de dosis más alto de SAD explorado. Además, la dosis diaria total de la Parte 4 no excedió la dosis diaria total de la Parte 2.

55 60 En la Parte 1 (SAD) debía tener lugar una dosificación de vigilancia para la primera administración en cada nivel de dosis como sigue. Se dosificó a los dos primeros sujetos el primer día (uno con fármaco activo, otro con placebo). Después de un período de observación de 48 horas se dosificó a los 6 sujetos restantes de la cohorte (cinco con fármaco activo, uno con placebo).

65 Se utilizó un control de seguridad estándar en todas las partes del estudio. Se incluyó una evaluación específica de los posibles eventos de hematomas en la piel. Todos los signos vitales, examen físico y antecedentes del sujeto, ECG, eventos adversos y parámetros de seguridad de laboratorio (análisis químicos en sangre,

hematología y análisis de orina) hasta las 96 horas posteriores a la última dosis así como también los datos de PK del grupo de dosis anterior (de estar disponibles) hasta 48 horas después de la última dosis debían revisarse con enmascaramiento para cada cohorte antes de la escalada de la dosis. Se proporcionaron informes de seguridad sintetizados de eventos adversos notificados, parámetros de laboratorio de seguridad clínica, QTc y frecuencia cardíaca después de completar cada nivel de dosis.

En las Partes 1, 2 y 4, cada sujeto participó en un Período de cribado de 28 días (Días -29 a -2), un Período de línea de base, un Período de tratamiento y un Período de seguimiento que incluyó una evaluación al Final del Estudio.

En la Parte 1, los sujetos se admitieron en el sitio del estudio el Día -2 o -1 para las evaluaciones de seguridad de línea de base y para confirmar la elegibilidad. Los sujetos elegibles recibieron una dosis única de compuesto (I) o placebo en estado de ayunas el Día 1. Ellos estuvieron domiciliados desde el Día -1 hasta la mañana del Día 5 (96 horas después de la última administración del fármaco).

En las Partes 2 y 4, los sujetos se admitieron en el Día -2 o -1 para las evaluaciones de seguridad de línea de base y para confirmar la elegibilidad. Los sujetos elegibles recibieron la primera dosis de compuesto (I) en estado de ayunas el Día 1, y continuaron tomando la medicación del estudio en estado de ayunas hasta el Día 12 inclusive. Los sujetos estuvieron domiciliados desde el Día -2 o -1 hasta la mañana del Día 16, lo que equivale a 96 horas después de que se recibió la última dosis de compuesto (I). En las Partes 2 y 4, la medicación del estudio se proporcionó una vez al día y dos veces al día respectivamente (los detalles se encuentran en el programa de evaluaciones).

La Parte 3 fue un estudio de dosis única, cruzado de dos vías, aleatorizado, de etiqueta abierta para evaluar los efectos de los alimentos. En la Parte 3, cada sujeto participó en un período de cribado de 28 días (Día -29 a -2), 2 períodos de línea de base (Día -1) y 2 de tratamiento, consistiendo cada uno en una administración de dosis única el Día 1 seguida de una evaluación de seguridad y PK hasta el Día 5. El período de tratamiento 2 consistió en una visita de seguimiento y una evaluación al final del estudio los Días 22 y 40, respectivamente. Los dos períodos de tratamiento se separaron por un período de lavado de al menos 18 días (+/- 1 día).

Objetivo(s) primario(s)

Objetivo	Criterio de valoración
Todas las Partes: Evaluar la seguridad y la tolerabilidad de dosis orales únicas y múltiples ascendentes de compuesto (I)	Todas las evaluaciones de seguridad incluyendo la anamnesis y el examen físico, signos vitales, ECG, laboratorio de seguridad, AE y SAE. Incluyó una evaluación designada de la aparición de hematomas en la piel.

Objetivos secundarios

Objetivo	Criterio de valoración
Partes 1 2 & 4: evaluar la PK en sangre de dosis únicas y múltiples del compuesto (I) en voluntarios sanos y sujetos atópicos.	Parámetros de PK de dosis única y múltiple tales como Cmáx, Tmáx, AUCinf, AUCúlt, AUCltau, T1/2, MRT, Race, Vz/F y Cl/F.

Parte 3: evaluar la PK en sangre de una dosis única del compuesto (I) en estado alimentado y de ayunas en voluntarios sanos.

Objetivos exploratorios

Objetivo	Criterio de valoración
Partes 1, 2 & 4: explorar la PD y la PK en orina (Parte 2 & 4) de dosis únicas y múltiples del compuesto (I).	Ocupación de BTK en sangre periférica
	Respuestas de la prueba de punción cutánea a un alérgeno conocido (Parte 2 & 4)
	biomarcadores PD celulares ex vivo que proporcionaron medidas adicionales de la respuesta farmacológica al compuesto (I) por medio de la inhibición de la degranulación de los basófilos en sangre periférica (expresión de CD63 y CD203c inducida por FcεR)
Todas las Partes: describir la relación	Parámetros de PK de modelo de población (por ejemplo,

concentración efecto con marcadores PD (por ejemplo ocupación de BTK, biomarcadores celulares PD <i>ex vivo</i>) y caracterizar las no linealidades en PK (si las hay) utilizando modelos de población PK-PD	CL/F, V/F y Ka) y parámetros de modelo PD (por ejemplo, constante de unión irreversible Kirr) y su variabilidad intra- e interindividual asociada (CV%)
---	---

Criterios de inclusión:

- 5 1. Sujetos sanos masculinos y femeninos con un intervalo de edad entre 18 y 65 años (inclusive), y en buen estado de salud según lo determinado por los antecedentes médicos, el examen físico, los signos vitales, el electrocardiograma y las pruebas de laboratorio en el cribado. Los sujetos sanos participaron en la Parte 2 o en la Parte 4 con diátesis atópica según la elegibilidad para estas partes específicas del estudio. Los voluntarios sanos atópicos debían tener una prueba de punción cutánea positiva a un alérgeno conocido en el cribado (diátesis atópica) pero eran clínicamente asintomáticos y no requerían ninguna medicación sistémica.
- 10 2.
3. Los sujetos debían pesar al menos 50 kg con un índice de masa corporal (BMI) dentro del intervalo de 18-30 kg/m² (inclusive). BMI = peso corporal (kg) / [Altura (m)]².
- 4.
- 15 5. En el cribado, y en la primera línea de base, se evaluaron los signos vitales (temperatura corporal, presión arterial sistólica y diastólica y frecuencia del pulso) en posición sentada después de que el sujeto hubiera descansado durante al menos 3 minutos y de nuevo (cuando fuera necesario) después de 3 minutos en posición de pie. Los signos vitales en posición sentada debían estar dentro de los siguientes intervalos (inclusive):
- 6.
- 20 • Temperatura corporal oral entre 35,0-37,5 °C
-
- Presión arterial sistólica 90-139 mm Hg
-
- Presión arterial diastólica 50-89 mm Hg
- 25 •
- Frecuencia del pulso 50 - 90 bpm
-

Criterios clave de Exclusión

- 30 1. Antecedentes de hipersensibilidad a cualquiera de los fármacos del estudio o a fármacos de clases químicas similares.
- 2.
3. Antecedentes de anomalías del ECG clínicamente significativas, o cualquiera de las siguientes anomalías del ECG en el cribado y/o antes del tratamiento:
- 35 4.
- Intervalo PR > 200 mseg
-
- Complejo QRS > 120 mseg
-
- 40 • QTcF > 450 mseg (sujetos masculinos)
-
- QTcF > 460 mseg (sujetos femeninos)
-
5. Niveles de hemoglobina inferiores a 12,0 g/dl en el cribado o en la primera línea de base.
- 45 6.
7. Recuento de plaquetas fuera del intervalo normal (por debajo de $150 \times 10^9/l$ o por encima de 450×10^9) en el cribado o en la primera línea de base.
- 8.
9. Cualquier anomalía clínicamente significativa en cualquiera de las pruebas de coagulación estándar incluyendo el tiempo de protrombina (PT), el tiempo parcial de tromboplastina (PTT), o la Proporción Normalizada Internacional (INR) en el cribado y/o en la línea de base.
- 50 10.
11. Antecedentes o presencia de evento trombótico o tromboembólico, o riesgo aumentado de evento trombótico o tromboembólico.
- 55 12.

Tratamientos administrados**Parte 1 (SAD)**

- 5 Los sujetos se asignaron a una de las siguientes 10 cohortes. En cada cohorte, 8 sujetos se asignaron al azar o bien al compuesto (I) o bien al placebo correspondiente en una proporción general de 6:2. La primera subcohorte se asignó al azar en una proporción de 1:1 como un sujeto con el compuesto (I) y uno con el placebo correspondiente. Los 6 sujetos restantes por cohorte, dosificados después de un período de observación de 48 horas de los 2 sujetos dosificados inicialmente, se asignaron al azar en una proporción de 5:1.
- 10
- Cohorte 1: dosis oral única de 0,5 mg de compuesto (I) o placebo correspondiente
 -
 - Cohorte 2: dosis oral única de 1,5 mg de compuesto (I) o placebo correspondiente
 -
 - 15 • Cohorte 3: dosis oral única de 5 mg de compuesto (I) o placebo correspondiente
 -
 - Cohorte 4: dosis oral única de 15 mg de compuesto (I) o placebo correspondiente
 -
 - 20 • Cohorte 5: dosis oral única de 30 mg de compuesto (I) o placebo correspondiente
 -
 - Cohorte 6: dosis oral única de 60 mg de compuesto (I) o placebo correspondiente
 -
 - 25 • Cohorte 7: dosis oral única de 100 mg de compuesto (I) o placebo correspondiente
 -
 - Cohorte 8: dosis oral única de 200 mg de compuesto (I) o placebo correspondiente
 -
 - 30 • Cohorte 9: dosis oral única de 400 mg de compuesto (I) o placebo correspondiente
 -
 - Cohorte 10: dosis oral única de 600 mg de compuesto (I) o placebo correspondiente
 -

Parte 2 (MAD, régimen qd)

Los sujetos se asignaron a una de las siguientes 6 cohortes. En cada cohorte, 8 sujetos se asignaron al azar o bien al compuesto (I) o bien al placebo correspondiente en una proporción de 6:2.

- 35
- Cohorte 1: dosis orales múltiples de 10 mg de compuesto (I) o placebo correspondiente
 -
 - Cohorte 2: dosis orales múltiples de 25 mg de compuesto (I) o placebo correspondiente
 -

40

 - Cohorte 3: dosis orales múltiples de 50 mg de compuesto (I) o placebo correspondiente
 -
 - Cohorte 4: dosis orales múltiples de 100 mg de compuesto (I) o placebo correspondiente
 -

45

 - Cohorte 5: dosis orales múltiples de 400 mg de compuesto (I) o placebo correspondiente
 -
 - Cohorte 6: dosis orales múltiples de hasta 600 mg de compuesto (I) o placebo correspondiente
 -

Parte 3 (Efecto de los Alimentos)

50 Los sujetos se asignaron al azar a una de las 2 secuencias de tratamiento en la proporción de 1:1:

Secuencia	Período 1	Período 2
1	Compuesto (I) (60 mg) En Ayunas	Compuesto (I) (60 mg) Alimentado
2	Compuesto (I) (60 mg) Alimentado	Compuesto (I) (60 mg) En Ayunas

Parte 4 (MAD, régimen bid)

Los sujetos se asignaron a una de las siguientes cohortes. En cada cohorte, 8 sujetos se asignaron al azar o bien al Compuesto (I) o bien al placebo correspondiente en una proporción de 6:2.

- 55
- Cohorte 1: dosis orales múltiples de 100 mg de Compuesto (I) o placebo correspondiente en un régimen bid
 -
 - Cohorte 2: dosis orales múltiples de 200 mg de Compuesto (I) o placebo correspondiente en un régimen bid
 -

Datos de farmacocinética**Métodos bioanalíticos:**

5 Se obtuvieron muestras farmacocinéticas en sangre y se evaluaron en todos los sujetos en todos los niveles de dosis. No se analizaron las muestras de los sujetos con placebo. Las muestras para las evaluaciones de PK de los sujetos se recogieron en los puntos de tiempo definidos en el estudio. Las concentraciones del compuesto (I) se determinaron en sangre por medio de un método de LC-MS/MS validado.

10 Farmacocinética de dosis únicas ascendentes de 0,5 mg – 600 mg:

En la Fig 1 se muestra el curso de la concentración media en sangre- tiempo del compuesto (I) después de dosis únicas ascendentes.

15 15 El compuesto (I) se absorbió rápidamente con un tiempo para alcanzar la Cmáx de aproximadamente 1-1,5 h para todas las dosis. La fase de absorción se caracterizó por un único pico de absorción inequívoco en la mayoría de los sujetos. La disposición del fármaco mostró un descenso biexponencial. La mayor parte del fármaco se eliminó en la fase de distribución inicial sugiriendo que puede producirse una depuración sustancial del fármaco antes de alcanzar el equilibrio tisular en todo el cuerpo. La fase de eliminación terminal aparente no 20 se alcanzó hasta 12 horas después de la dosis y solamente fue medible en los sujetos que recibieron dosis de 100 mg y superiores. Las vidas medias terminales medibles tuvieron un intervalo de 4 h (100 mg) hasta 18 h (600 mg) conduciendo a un tiempo medio de permanencia (MRT) en la circulación de 1 h hasta 5 horas (MRT≈ T1/2/ln2). La fase de distribución demostró una T1/2 dominante independiente de la dosis de ~1 h. La media geométrica calculada de la depuración sanguínea oral después de la administración de una dosis única (CL/F) 25 tuvo un intervalo de 250 a 506 l/h para todas las cohortes de SAD, con una estimación de aproximadamente 383 l/h para todas las cohortes.

Farmacocinética de dosis orales múltiples

30 30 En la Fig 2 se muestra el curso de la concentración media en sangre- tiempo del compuesto (I) después de múltiples dosis ascendentes de 10 mg-400 mg.

La media geométrica de la depuración aparente en estado estacionario después de la dosificación oral (CLss/F, 35 Día 12 MAD, q.d.) tuvo un intervalo entre 246 l/h y 414 l/h a través de las cohortes. En general se observó una menor depuración en estado estacionario en comparación con el día 1 pero esta diferencia casi desapareció en dosis de 100 mg y superiores (Tabla 2-1 (día 1) y Tabla 2-2 (día 12)). La razón de este comportamiento es probablemente la unión de la diana (BTK) covalente que contribuye a la depuración inicial del compuesto (I). Este efecto es más prominente en el día 1 dado que en los días consecutivos la ocupación de la diana restante en el punto mínimo reduce la contribución fraccional de la unión de la diana a la depuración (CLss/F). Naturalmente, 40 esta diferencia disminuye con el aumento de la dosis cuando la ocupación de la diana en el punto mínimo es casi completa. En consecuencia, se comprobó que la exposición al fármaco (AUC, Cmáx) era mayor en el día 12 en comparación con el día 1, como ilustra la proporción de acumulación del fármaco (Race) (dentro del sujeto), la cual tuvo un intervalo entre 5 (dosis baja) y 1,2 (dosis alta) y fue generalmente mayor para el AUC que para la Cmáx, lo que confirma que puede estar involucrado un efecto sobre la depuración sistémica.

45 45 **Tabla 2-1: Síntesis de parámetros de PK del compuesto (I) en dosis múltiples ascendentes de 10 - 600 mg, dosificación q.d.**

Analito: compuesto de Fórmula (I) , Matriz: Sangre y Orina

Perfil: Día 1

Parámetro de PK (unidad)	Compuesto de Fórmula (I)					
	10 mg qd N=6	25 mg qd N=6	50 mg qd N=6	100 mg qd N=6	400 mg qd N=6	600 mg qd N=6
Cmáx (ng/ml)	8,40 ± 2,02 (24,1) 8,03 (6,36-11,4) [6]	40,9 ± 21,6 (52,9) 37,3 (14,1-80,4) [6]	76,5 ± 22,0 (28,8) 70,1 (47,3-107) [6]	187 ± 85,0 (45,4) 189 (75,6-285) [6]	518 ± 89,1 (17,2) 513 (383-622) [6]	550 ± 87,6 (15,9) 545 (461-691) [6]
Tmáx (h)	0,517 (0,500-1,00) [6]	0,875 (0,283-1,50) [6]	0,500 (0,483-2,00) [6]	0,742 (0,500-1,95) [6]	0,750 (0,500-1,50) [6]	0,750 (0,500-3,00) [6]
AUCúlt (h*ng/ml)	4,17 ± 1,38 (33,0) 4,40 (1,79-5,62) [6]	43,9 ± 24,6 (56,2) 45,5 (15,3-78,5) [6]	113 ± 34,2 (30,3) 103 (81,9-154) [6]	311 ± 89,1 (28,6) 333 (168-416) [6]	973 ± 379 (39,0) 826 (694-1720) [6]	1080 ± 377 (35,1) 931 (699-1700) [6]

Analito: compuesto de Fórmula (I) , Matriz: Sangre y Orina
 Perfil: Día 1

Parámetro de PK (unidad)	Compuesto de Fórmula (I)					
	10 mg qd N=6	25 mg qd N=6	50 mg qd N=6	100 mg qd N=6	400 mg qd N=6	600 mg qd N=6
AUC0-24 (h*ng/ml)	4,94 ± 1,35 (27,2) 4,94 (3,99-5,89) [2]	44,9 ± 25,2 (56,0) 46,6 (15,6-79,7) [6]	116 ± 32,9 (28,4) 107 (84,0-155) [6]	315 ± 91,5 (29,0) 338 (168-419) [6]	977 ± 378 (38,7) 826 (702-1720) [6]	1080 ± 377 (35,0) 932 (700-1700) [6]
MRT (h)	0,761 ± 0,151 (19,8) 0,766 (0,548-0,956) [6]	1,18 ± 0,490 (41,6) 1,17 (0,460-1,87) [6]	2,53 ± 1,17 (46,4) 2,44 (1,17-4,65) [6]	2,79 ± 1,28 (45,7) 2,16 (1,65-4,62) [6]	3,02 ± 1,11 (36,8) 2,94 (1,64-4,98) [6]	3,14 ± 0,580 (18,5) 3,22 (2,31-3,96) [6]
Las estadísticas son Media ± SD (CV%)						
Mediana (Mín-Máx) [n]						
CV% = Coeficiente de variación (%) = SD/Media*100						
Para Tmáx y T1/2, solamente se presentan Mediana (Mín-Máx) [n]						

Tabla 2-2:

Analito: Compuesto de Fórmula (I), Matriz: Sangre y Orina

Perfil: Día 12

Parámetro de PK (unidad)	Compuesto de Fórmula (I)					
	10 mg qd N=6	25 mg qd N=6	50 mg qd N=6	100 mg qd N=6	400 mg qd N=6	600 mg qd N=6
Cmáx (ng/ml)	18,2 ± 5,90 (32,4) 17,2 (11,8-26,4) [6]	85,9 ± 31,5 (36,6) 78,4 (43,9-126) [6]	102 ± 22,0 (21,6) 100 (73,3-131) [6]	233 ± 84,1 (36,1) 205 (167-386) [6]	551 ± 263 (47,7) 476 (260-928) [6]	563 ± 229 (40,6) 475 (377-985) [6]
Tmáx (h)	0,625 (0,500-1,00) [6]	0,750 (0,500-1,00) [6]	1,00 (0,533-1,50) [6]	0,867 (0,733-1,50) [6]	0,758 (0,700-1,50) [6]	0,883 (0,500-3,00) [6]
AUCúlt(h*ng/ml)	22,9 ± 3,50 (15,3) 22,4 (18,3-28,2) [6]	114 ± 59,7 (52,3) 98,2 (30,1-190) [6]	207 ± 80,4 (38,9) 179 (126-323) [6]	488 ± 172 (35,3) 444 (336-770) [6]	1300 ± 602 (46,3) 1180 (650-2310) [6]	1240 ± 341 (27,5) 1070 (953-1740) [6]
AUCinf (h*ng/ml)	24,7 ± 3,65 (14,8) 24,3 (19,6-29,9) [6]	117 ± 60,4 (51,5) 102 (31,7-194) [6]	209 ± 80,0 (38,2) 181 (127-325) [6]	577 ± 207 (35,9) 595 (361-774) [6]	1330 ± 608 (45,8) 1210 (665-2330) [6]	1260 ± 338 (26,8) 1090 (994-1760) [6]
AUC0-24 (h*ng/ml)	24,0 ± 3,60 (15,0) 23,6 (18,9-29,3) [6]	117 ± 60,9 (52,2) 101 (30,9-194) [6]	209 ± 80,2 (38,4) 181 (127-325) [6]	485 ± 179 (36,9) 429 (336-774) [6]	1280 ± 577 (45,3) 1140 (677-2270) [6]	1230 ± 356 (29,0) 1060 (908-1740) [6]
T1/2 (h)	0,961 (0,667-1,21) [6]	1,15 (0,680-1,33) [6]	1,15 (0,813-1,55) [6]	1,41 (1,41-11,9) [3]	8,51 (1,22-22,3) [6]	8,29 (4,69-17,3) [6]
Vss/F (l)	554 ± 90,4 (16,3) 562 (407-657) [6]	407 ± 208 (51,1) 334 (247-793) [6]	431 ± 172 (40,0) 346 (313-751) [6]	1910 ± 2780 (145,9) 338 (264-5120) [3]	4400 ± 3340 (75,8) 3440 (624-8820) [6]	7130 ± 5120 (71,9) 7070 (2340-16500) [6]
CLss/F (l/h)	425 ± 64,8 (15,3) 423 (341-529) [6]	307 ± 253 (82,5) 248 (129-809) [6]	268 ± 92,8 (34,6) 276 (154-395) [6]	198 ± 88,7 (44,8) 166 (129-298) [3]	366 ± 150 (41,0) 351 (177-591) [6]	521 ± 131 (25,1) 569 (345-661) [6]
T1/2,acc	1,00 (1,00-1,00) [6]	1,00 (1,00-1,00) [6]	1,00 (1,00-1,00) [6]	1,01 (1,00-1,73) [6]	1,18 (1,00-1,90) [6]	1,16 (1,03-1,62) [6]
Cantidad recuperada (mg)	0,0663 ± 0,0309 (46,5) 0,0630 (0,0346-0,109) [6]	0,114 ± 0,0706 (62,0) 0,126 (0,0326-0,217) [6]	0,233 ± 0,0880 (37,7) 0,185 (0,165-0,378) [5]	0,648 ± 0,330 (50,9) 0,561 (0,305-1,12) [6]	1,25 ± 0,647 (51,7) 1,12 (0,547-2,37) [6]	1,54 ± 0,915 (59,3) 1,43 (0,528-3,03) [6]
Cantidad recuperada (%)	0,663 ± 0,309 (46,5) 0,630 (0,346-1,09) [6]	0,456 ± 0,283 (62,0) 0,502 (0,130-0,868) [6]	0,467 ± 0,176 (37,7) 0,370 (0,331-0,757) [5]	0,648 ± 0,330 (50,9) 0,561 (0,305-1,12) [6]	0,313 ± 0,162 (51,7) 0,280 (0,137-0,593) [6]	0,257 ± 0,153 (59,3) 0,238 (0,0880-0,506) [6]

Analito: Compuesto de Fórmula (I), Matriz: Sangre y Orina
Perfil: Día 12

Parámetro de PK (unidad)	Compuesto de Fórmula (I)					
	10 mg qd N=6	25 mg qd N=6	50 mg qd N=6	100 mg qd N=6	400 mg qd N=6	600 mg qd N=6
Depuración renal (ml/min)	45,3 ± 18,0 (39,8)	16,8 ± 6,81 (40,5)	20,4 ± 2,40 (11,7)	21,6 ± 5,41 (25,1)	16,9 ± 7,13 (42,3)	20,0 ± 8,25 (41,2)
	41,6 (24,4-70,3)	18,9 (5,43-24,3)	20,5 (17,1-23,4)	21,1 (14,6-30,9)	14,5 (11,5-30,7)	18,1 (8,98-30,3)
	[6]	[6]	[5]	[6]	[6]	[6]

Las estadísticas son Media ± SD (CV%)

Mediana (Mín-Máx) [n]

CV% = Coeficiente de variación (%) = SD/Media*100

Para Tmáx y T1/2, solamente se presentan Mediana (Mín-Máx) [n]

En general, las concentraciones en sangre a las 24 horas después de la última dosis fueron típicamente inferiores a 1 ng/ml, excepto en unos pocos sujetos con 100 mg y por encima indicando un lavado casi completo del compuesto (I) dentro de dos dosis consecutivas. Lo último también sugiere que el estado estacionario se alcanza dentro de unas pocas dosis.

5 Debido al mayor recambio de BTK en los tejidos, también se investigó la dosificación b.i.d.. En la Figura 3 se muestran los perfiles de tiempo de la concentración media en sangre obtenidos después de múltiples dosis ascendentes dos veces al día de 100 mg y 200 mg. En consonancia con los resultados de otras cohortes, se observó una rápida absorción con un Tmáx de alrededor de 1 h para las dosis después del régimen b.i.d. El factor de acumulación (Race) observado ascendió a 1,5 (100 mg) y 2,0 (200 mg) para el AUC y aproximadamente 1,65 para la Cmáx (ambas dosis). Se observó un aumento proporcional a la dosis del AUCtau en el día 12 mientras que se encontró solamente un ligero aumento (1,33 veces) para la Cmáx. En conclusión, la dosificación b.i.d. del compuesto (I) proporciona una opción para abordar la resíntesis más rápida de la diana en los tejidos durante el intervalo de dosificación sin comprometer el perfil PK general y la necesidad de un tratamiento q.d. de dosis alta.

Efecto de los alimentos: Resultado Parte 3:

20 Los datos de PK de la cohorte de efecto de los alimentos sintetizados en la Tabla 2-3 a continuación indicaron una tasa de absorción más baja según lo sugerido por una Cmáx 1,25 veces menor y una absorción general más completa según se indica por medio de un AUC0-24 1,4 veces mayor. Lo más importante es que la media del Tmáx se cambió de 1 h (en ayunas) a >3 h (alimentado). (FIG 4)

Estado	Variable	Media	SD	Mín	Máx	Media geométrica	CV% Media geométrica
EN AYUNAS	AUC0-24	202,29	94,28	70,40	407,26	182,08	52,66
	AUClast	136,49	91,45	69,21	399,64	177,17	53,01
	Cmáx	134,81	57,37	33,90	252,09	100,95	60,40
	Tlast	10,50	4,98	6,00	24,00	9,66	42,80
	Tmáx	1,02	0,47	0,75	3,00	0,95	30,32
ALIMENTADO	AUC0-34	263,89	91,56	132,79	425,96	246,51	38,46
	AUClast	231,95	85,43	130,60	386,43	237,84	37,69
	Cmáx	83,39	21,41	52,30	125,00	80,86	26,64
	Tlast	9,50	2,28	6,00	13,00	9,25	24,72
	Tmáx	3,12	1,41	2,00	6,00	3,18	39,35

Unidades : AUC (ng²·h /ml); Cmáx (ng/ml); T (h)

25 Tabla 2-3 Síntesis de los parámetros de PK: Efecto de los alimentos en el compuesto (I) después de una dosis única de 60 mg

CV (Coeficiente de variación (%)) = SD/Media*100

30 Farmacodinámica

La farmacodinámica (PD) se caracterizó evaluando la ocupación de la diana y la inhibición de la vía distal. Las mediciones de la ocupación de BTK en sangre humana completa (obtenida como proporción de BTK libre y total), sirvieron como marcador directo de la interacción con la diana terapéutica.

- 5 La relación entre la ocupación de la BTK, la dosis, la exposición sistémica del compuesto y la eficacia en las lecturas de la enfermedad y la vía compleja *in vivo* se ha establecido a través de modelos preclínicos para el compuesto de Fórmula (I). (por ejemplo el Ejemplo 1)
- 10 El compuesto de fórmula (I) es un inhibidor irreversible de BTK, se determinó la extensión y la duración de la ocupación de BTK. El efecto PD del compuesto (I) se evaluó midiendo tanto la BTK libre (no unida) como la BTK total en sangre completa por medio de un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) en la plataforma Meso Scale Diagnostics (MSD) en dos ensayos separados.
- 15 La relación entre la dosis y la farmacodinámica se caracterizó por medio de mediciones de la ocupación de BTK en sangre humana (obtenida como relación entre la BTK libre y la total), un marcador directo de la interacción con la diana terapéutica. La ocupación de BTK se determinó para dosis únicas ascendentes en un intervalo de 0,5 a 400 mg, para dosis múltiples ascendentes q.d. en un intervalo de 10 mg a 400 mg, y para dosis múltiples ascendentes b.i.d. de 100 mg y 200 mg.
- 20 El Compuesto de Fórmula (I) presentó un claro aumento dependiente de la dosis tanto en la extensión como en la duración de la ocupación de BTK en sangre periférica. El pico de ocupación de la diana se observó en general tan pronto como 0,5 h después de la dosis, lo que indica un inicio rápido sin histéresis relevante en el efecto del fármaco en relación con la exposición máxima al fármaco. Como se deduce de su capacidad para unirse covalentemente a BTK, la ocupación de la diana se mantuvo mucho más allá de su eliminación de la circulación sistémica, lo que indica una relación PK-PD no equilibrada. Por consiguiente, se concluye que la duración de la ocupación de BTK se rige por la tasa de la síntesis *de novo* de BTK.
- 25 A diferencia de las cohortes de dosis más bajas (0,5-1,5 mg), las dosis únicas de 15 mg de compuesto (I) y superiores establecieron un pico de ocupación de la diana cercano al 100% en casi todos los sujetos, el cual permaneció por encima del 80% a las 24 h. Mientras que la respuesta varió en gran medida entre los sujetos a 15 mg, las dosis de 30 mg y superiores transmitieron una ocupación sostenida (> 24 h) y casi completa (>90%) en todos los sujetos, con una variabilidad claramente reducida entre los sujetos. El tiempo para restablecer la reserva de proteína BTK a los niveles anteriores a la dosis fue de aproximadamente 10 días, lo que corresponde a una mediana de T1/2 de recambio de aproximadamente 48 horas (Figura 5).
- 30 35 Después de múltiples dosis de compuesto (I), ya 10 mg de compuesto (I) q.d alcanzaron >96% a través de la ocupación de BTK en sangre antes de la dosis en el día 12.
- 40 Además, se utilizó la inhibición *ex vivo* de la activación de los basófilos (controlada por medio de la expresión superficial de CD63 y CD203c) como biomarcador mecanístico distal para comprobar los efectos PD posteriores del compuesto (I). Para determinar el efecto PD del compuesto (I) sobre la activación de los basófilos, se estimuló sangre completa *ex vivo* con anti-IgE. La degranulación se evaluó por medio del porcentaje de basófilos CD63+ y CD203+ mediante citometría de flujo.
- 45 50 55 60 65 Después de dosis únicas ascendentes de compuesto (I), los datos indican una inhibición dependiente de la dosis de la activación de basófilos mediada por FcεR1. La activación de basófilos en sangre *ex-vivo* según se mide por CD63 se inhibió casi por completo (>89%) a dosis de 60 mg y alcanzó una inhibición cercana al 100% a dosis más altas 24 h después de la dosis. En contraste, la inhibición máxima de CD203c 24 h después de una dosis única de compuesto (I) (aprox. 50% de inhibición) solamente se alcanzó con 200 mg de compuesto (I).
- 70 La capacidad del compuesto (I) para inhibir una respuesta alergénica definida se ha evaluado por medio de la prueba de punción cutánea (SPT) en sujetos atópicos sanos en la parte del estudio MAD del estudio primero en seres humanos. La SPT se llevó a cabo antes de la dosificación (en el cribado, línea de base y antes de la dosis el Día 1) y en diferentes puntos de tiempo después de la primera dosis (Día 1) y después de 11 días de dosificación una vez al día (Día 12).
- 75 De forma similar a la inhibición de la activación de basófilos *ex vivo*, se percibió un efecto dependiente de la

dosis sobre el diámetro del habón en cohortes de dosis múltiples ascendentes según se indica por la reducción del tamaño promedio del habón después de la dosis en comparación con la línea de base (Figura 7). El efecto comenzó a estabilizarse a alrededor de los 100 mg de compuesto (I) q.d.

5 Fundamento de la selección/conclusión de la dosis

10 Se ha expuesto a voluntarios sanos al compuesto (I) en estudios clínicos de fase 1 con dosis en un intervalo de 0,5 mg a 600 mg ya sea proporcionadas como dosis única o proporcionadas hasta 18 días una vez o dos veces al día. El compuesto (I) fue bien tolerado y no hubo ningún evento adverso serio o grave relacionado con la ingesta del compuesto (I). En el estudio clínico, los eventos adversos (AE) observados no parecían depender de la dosis, la mayoría eran eventos únicos, y eran generalmente de naturaleza leve. Por lo tanto, la información de seguridad clínica apoya las dosis seleccionadas para este estudio de Fase 2b.

15 Los niveles de dosis de esta invención se obtuvieron a partir de los siguientes análisis (ocupación de BTK, inhibición de la activación de basófilos (controlada por la regulación al alza de CD63 y CD203c) en voluntarios sanos; e impacto en las pruebas de punción cutánea (SPT) en voluntarios sanos atópicos asintomáticos – un indicador de la inhibición de mastocitos y basófilos en la piel.

20 En este ensayo clínico descrito anteriormente, la administración de 10 mg de compuesto (I) q.d. dio como resultado una ocupación casi completa de BTK en sangre, una reducción > 90% de la regulación al alza de CD63 (8 h después de la administración del COMPUESTO (I) en estado estable), y una inhibición mínima del tamaño del habón en la SPT. Por lo tanto 10 mg de compuesto (I) q.d. corresponden al inicio de la actividad biológica. A los 100 mg de compuesto de Fórmula (I), la reducción media del tamaño del habón en SPT comenzó a estabilizarse. Por lo tanto, 100 mg del compuesto corresponden al efecto máximo del COMPUESTO (I). Una dosis intermedia de treinta y cinco mg de compuesto (I) q.d. es muy adecuada para describir con precisión la curva dosis-respuesta del COMPUESTO (I) q.d.

25 El Compuesto de Fórmula (I) inhibe BTK por medio de unión covalente. Mientras que la ocupación de BTK en sangre es > 24 horas (h), el rápido recambio de BTK en los tejidos (por ejemplo proporcionado en aproximadamente 5 horas en el bazo de los roedores) puede requerir la administración b.i.d. del compuesto (I) para alcanzar la máxima eficacia. Las dosis de 10 mg, 25 mg y 100 mg de compuesto (I) b.i.d., respectivamente, describen con precisión las curvas dosis-respuesta del compuesto (I) cuando se administran dos veces al día.

30 Seguridad en seres humanos

35 Para el análisis de los efectos adversos, los sujetos con Placebo de todas las cohortes de SAD y MAD (2 por cohorte) y separados por las partes SAD y MAD se agruparon en un grupo de Placebo (n=20 para SAD y n=16 para MAD) para compararse con cada grupo de dosis única de compuesto (I) (n=6 cada uno) y el grupo de compuesto (I) total (n=60 para SAD y n=48 para MAD). No hubo diferencias importantes aparentes en los datos demográficos entre los grupos de placebo y de agente activo tanto para la población de SAD como de MAD. La evaluación de la seguridad del estudio FIH en voluntarios sanos no revela problemas de seguridad significativos en la dosificación de hasta 600 mg.

40 **Ejemplo 3: Datos de Eficacia y Seguridad en sujetos con SjS de moderado a grave**

45 Se lleva a cabo un estudio de Fase 2 con el compuesto de Fórmula (I) diseñado para establecer la seguridad y la eficacia y caracterizar la dosis-respuesta del Compuesto de Fórmula (I) en sujetos con SjS de moderado a grave para permitir un mayor desarrollo del compuesto para el tratamiento de esta enfermedad.

50 **Síntesis del protocolo:**

Título breve	Un estudio de Fase 2 para evaluar la seguridad y eficacia del Compuesto de Fórmula (I), en pacientes con Síndrome de Sjögren (SjS)
Tipo de estudio	Intervencionista
Propósito y fundamento	Este estudio con el Compuesto de Fórmula (I), es un estudio adaptativo de fase 2 diseñado para establecer la seguridad y la eficacia y para caracterizar la dosis-respuesta del Compuesto de Fórmula (I), en pacientes con SjS de moderado a grave para permitir un mayor desarrollo del compuesto para el tratamiento de esta enfermedad.
Objetivo(s) Primario(s)	El objetivo primario es caracterizar la relación dosis-respuesta del Compuesto de Fórmula (I), en base al cambio desde la línea de base en ESSDAI en la Semana 24.
Objetivos Secundarios	Objetivo 1: Evaluar el perfil de dosis-respuesta del Compuesto de Fórmula (I) en base al cambio desde la línea de base en ESSPRI en la Semana 24.

	<p>Objetivo 2: Evaluar la eficacia del Compuesto de Fórmula (I), en comparación con el placebo, con respecto al cambio desde la línea de base en los resultados informados por el paciente y el médico (ESSPRI, FACIT-F, EQ-5D, PhGA) a lo largo del tiempo.</p> <p>Objetivo 3: Evaluar la eficacia del Compuesto de Fórmula (I), o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en comparación con el placebo con respecto al cambio desde la línea de base en ESSDAI a lo largo del tiempo.</p> <p>Objetivo 4: Evaluar la seguridad y la tolerabilidad del Compuesto de Fórmula (I), o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, informando sobre la aparición de AE emergentes del tratamiento (tanto graves como no graves), signos vitales anormales, valores de laboratorio y de ECG durante el estudio.</p> <p>Objetivo 5: Evaluar los parámetros de PK del Compuesto de Fórmula (I), o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (Cmáx, AUC, Tmáx y MRT y otros según sea necesario) en estado estacionario.</p>
Diseño del estudio	Este es un estudio adaptativo de fase 2 aleatorizado, de doble enmascaramiento, controlado con placebo, multicéntrico, de intervalo de dosis de dos partes para evaluar la seguridad y la eficacia de múltiples dosis del Compuesto de Fórmula (I), o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en pacientes con Síndrome de Sjögren (SjS) de moderado a grave durante 24 semanas de tratamiento. La duración total del estudio para cada paciente es de hasta 35 semanas.
Población	Pacientes masculinos y femeninos de 18 a 75 años con SjS de moderado a grave; se inscribieron un total de aproximadamente 252 pacientes.
Criterios clave de Inclusión	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes masculinos o femeninos de 18 a 75 años en el cribado • • Clasificación del Síndrome de Sjögren de acuerdo con los criterios de ACR/EULAR de 2016 en el cribado • • Cribado ESSDAI (basado en la puntuación ponderada) ≥ 5 de 8 dominios definidos (biológico, hematológico, articular, cutáneo, glandular, linfadenopatía, renal, constitucional). Los pacientes con afectación de uno o más de los 4 dominios restantes son elegibles pero las puntuaciones de estos dominios no contribuirán a la evaluación para la elegibilidad, sino que forman parte de la puntuación general de ESSDAI para ese sujeto • • Cribado ESSPRI ≥ 5 • • Seropositivo para anticuerpos anti-Ro/SSA en o dentro de los 3 meses anteriores al cribado • • Tasa de flujo salival total no estimulado de > 0 ml/min en cribado
Criterios clave de Exclusión	<ul style="list-style-type: none"> • Síndromes de solapamiento del Síndrome de Sjögren donde otra enfermedad autoinmune constituye la enfermedad primaria • • Rituximab u otro fármaco depletor de las células B dentro de los 12 meses del Cribado. Para los sujetos que recibieron dicho fármaco, su recuento de células B debería estar dentro del intervalo normal. • • Tratamiento previo con cualquiera de los siguientes dentro de los 6 meses de la línea de base • • CTLA4-Fc Ig (abatacept) • • mAb Anti-TNF-α • • Ig intravenosa • • Plasmaféresis • • ciclofosfamida i.v. u oral

	<ul style="list-style-type: none"> • ciclosporina A i.v. u oral • • Uso regular requerido de medicamentos conocidos por provocar, como efecto secundario principal, sequedad de boca / ojos, y los cuales no han estado en una dosis estable durante al menos 30 días antes del Cribado, o cualquier cambio anticipado en el régimen de tratamiento durante el curso del estudio. • • Trastornos de coagulación o riesgo de hemorragia significativos que incluyen pero no se limitan a: • • Antecedentes o presencia de evento trombótico o tromboembólico, o mayor riesgo de evento trombótico o tromboembólico • • Requerimiento de medicación antiplaquetaria o anticoagulante (por ejemplo, warfarina, o clopidogrel o Anticoagulante Oral Novedoso - NOAC) que no sea ácido acetilsalicílico (hasta 100 mg/d) • • Antecedentes de eventos de hemorragias graves previas gastrointestinales o intracerebrales o de cualquier otro tipo, incluso en asociación con el uso de Fármacos Antiinflamatorios No Esteroides (NSAID) • • Valores de laboratorio de CBC de cribado como los siguientes: • • Niveles de hemoglobina inferiores a 10 g/dl • • Recuento total de leucocitos inferior a 3.000/μl • • Plaquetas inferiores a 100.000/μl • • Recuento de neutrófilos \leq 1.500/μl
Tratamiento del estudio	Compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cápsulas Cápsulas de placebo
Evaluaciones de eficacia	• ESSDAI, ESSPRI, FACIT-F, EQ-5D, PhGA
Evaluaciones farmacodinámicas	• Ocupación de BTK
Evaluaciones farmacocinéticas	• Parámetros de PK AUC _{tau} , AUC _{0-4h} , C _{máx} , T _{máx} y MRT y otros según sea necesario
Evaluaciones clave de seguridad	<ul style="list-style-type: none"> • Control de eventos adversos • • Exámenes físicos • • Control de marcadores de laboratorio en sangre y orina • • Evaluación de ECG central • • Control adicional de la seguridad hepática y renal
Ánalisis de los datos	<p>La relación dosis-respuesta entre el Compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el placebo se caracteriza con respecto al cambio desde la línea de base en ESSDAI en la visita de la Semana 24. La metodología MCP-Mod generalizada se implementa utilizando mediciones de ESSDAI desde todos los puntos de tiempo hasta la visita de la Semana 24 para confirmar una señal global de dosis-respuesta, y para estimar la dosis óptima que corresponde al efecto clínicamente relevante respecto al placebo. Las pruebas se realizan a un nivel alfa del 5% unilateral.</p> <p>Las curvas de dosis-respuesta del Compuesto de Fórmula (I) basadas en las mejoras en ESSPRI en la visita de la Semana 24 se estiman utilizando el mismo método MCP-Mod que para el análisis primario. El cambio desde la línea de base en ESSDAI, ESSPRI, FACIT-F, EQ-5D y PhGA se analiza utilizando un MMRM que</p>

	incluye grupo de tratamiento, visita, interacción grupo de tratamiento por visita, línea de base de factor de estratificación de ESSDAI (<10 o ≥10) y región geográfica como factores fijos así como también el valor de línea de base de la variable analizada como covariable. Las medias estimadas por dosis y visita y las diferencias entre los grupos de tratamiento con Compuesto de Fórmula (I) y el placebo se obtienen conjuntamente con intervalos de confianza del 95% bilaterales.
--	---

Objetivos y criterios de valoración

Tabla 2-4 Objetivos y criterios de valoración relacionados

Objetivo(s)	Criterio(s) de valoración
Objetivo(s) primario(s)	Criterios(s) de valoración para objetivo(s) primario(s)
<ul style="list-style-type: none"> Caracterizar la relación dosis-respuesta del Compuesto de Fórmula (I), o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en base al cambio desde la línea de base en ESSDAI en la Semana 24 	<ul style="list-style-type: none"> Cambio desde la línea de base en ESSDAI en la Semana 24
Objetivo(s) secundario(s)	Criterios(s) de valoración para objetivo(s) secundario(s)
<ul style="list-style-type: none"> Evaluar la eficacia del Compuesto de Fórmula (I), o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en comparación con el placebo con respecto al cambio desde la línea de base en los resultados informados por el paciente y el médico a lo largo del tiempo Evaluar el perfil de dosis-respuesta del Compuesto de Fórmula (I), o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, basado en el cambio en ESSPRI en la Semana 24. Evaluar la eficacia del Compuesto de Fórmula (I), o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en comparación con el placebo con respecto al cambio desde la línea de base en ESSDAI a lo largo del tiempo Evaluar la seguridad y la tolerabilidad del Compuesto de Fórmula (I), o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo Evaluar los parámetros de PK del Compuesto de Fórmula (I), o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo 	<ul style="list-style-type: none"> Cambio desde la línea de base en ESSPRI, FACIT-F, EQ-5D y PhGA a lo largo del tiempo Cambio desde la línea de base en ESSPRI en la Semana 24 Cambio desde la línea de base en ESSDAI a lo largo del tiempo Los criterios de valoración de seguridad incluirán <ul style="list-style-type: none"> Surgimiento de eventos adversos emergentes del tratamiento (tanto serios como no serios) durante el estudio Surgimiento de ECG, laboratorio y signos vitales anormales emergentes del tratamiento durante el estudio Parámetros de PK AUC, Cmáx, Tmáx y MRT y otros según sea necesario
Objetivo(s) exploratorio(s)	Criterio(s) de valoración para objetivo(s) exploratorio(s)
<ul style="list-style-type: none"> Explorar el efecto del Compuesto de Fórmula (I), o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, sobre la fatiga medida de manera digital con un dispositivo portátil durante 24 semanas Explorar la interacción con la diana del Compuesto de Fórmula (I), o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo Explorar los efectos del Compuesto de Fórmula (I), o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la carga de enfermedad autoinformada 	<ul style="list-style-type: none"> Cambios de actividad física, parámetros de signos vitales y puntuaciones de fatiga física que se miden con un dispositivo portátil entre la línea de base y las 24 semanas de tratamiento. Ocupación de BTK en sangre periférica Cambio desde la línea de base en la puntuación total para los parámetros evaluados en el eDiary del paciente (sequedad de ojos, boca y piel, fatiga física, dolor muscular y/o articular, sequedad genital)

Diseño del estudio

- Este es un estudio adaptativo de fase 2 aleatorizado, de doble enmascaramiento, controlado con placebo, multicéntrico, de intervalo de dosis integrado para evaluar la seguridad y la eficacia de dosis múltiples del Compuesto (I) en pacientes con Síndrome de Sjögren de moderado a grave (SjS). En este estudio, el SjS de moderado a grave se define como el Síndrome de Sjögren de acuerdo con los criterios de ACR/EULAR y un ESSDAI de al menos 5 (en 8 de los 12 dominios) y un ESSPRI de al menos 5. En el caso de que los sujetos del estudio reciban cierta terapia concomitante para su enfermedad subyacente y aún reúnan los criterios de ingreso, ellos permanecerán en esta terapia siempre que ésta permanezca estable hasta el final del estudio.
- El estudio consta de dos partes. En la Parte 1 del estudio, la dosis única biológicamente activa más alta concluida (100 mg de Compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se prueba en dos pautas posológicas diferentes: como dosis una vez al día (qd) o dosis dos veces al día (bid) y en comparación con el grupo de Placebo. Un total de aproximadamente 72 sujetos de estudio se asignan igualmente al azar a estos 3 grupos de tratamiento para un tamaño de muestra esperado de 24 sujetos por grupo. En la Parte 2, la pauta posológica seleccionada (qd o bid) se amplía a dosis más bajas para evaluar la seguridad y la dosis-respuesta de esta pauta posológica entre las dosis concluidas más bajas (10 mg de Compuesto de Fórmula (I)) y más altas (100 mg de Compuesto de Fórmula (I)). Esto da como resultado 4 grupos de tratamiento; placebo más Compuesto de Fórmula (I) en tres niveles de dosis (100 mg bid/qd, 25 mg bid o 35 mg qd y 10 mg bid/qd). Se espera que un total de aproximadamente 180 sujetos se asignen igualmente al azar a esos 4 grupos de tratamiento dando como resultado un tamaño de muestra de 45 sujetos por grupo.
- Cada sujeto individual del estudio se somete primero a un período de cribado de hasta 6 semanas, una duración del tratamiento de 24 semanas y un período de seguimiento de 30 días después de la última administración del tratamiento del estudio, antes de la visita de Final del Estudio. La duración total para cada sujeto en el estudio, incluyendo el Cribado, es de hasta 35 semanas.
- Durante toda la duración del período de tratamiento (24 semanas), los sujetos reciben dosis dos veces al día del Compuesto de Fórmula (I), o de placebo, independientemente de la pauta posológica seleccionada, de modo tal que el enmascaramiento se mantenga durante todo el estudio.
- Las evaluaciones de seguridad incluyen exámenes físicos, ECG, signos vitales, evaluaciones de laboratorio clínico estándar (hematología, bioquímica y análisis de orina) así como también control de eventos adversos y eventos adversos graves.

Cribado

- Después de firmar el consentimiento informado, los sujetos se evalúan según ESSDAI y ESSPRI así como también completando evaluaciones de seguridad y de otro tipo para evaluar la elegibilidad. Por razones logísticas, las evaluaciones se llevan a cabo en días diferentes, durante el período de cribado de 6 semanas, si el Investigador lo considera apropiado. Los sujetos que no superen el cribado, pueden volver a cribarse en otra ocasión. Los sujetos también reciben orientación sobre cómo utilizar el dispositivo portátil (si han decidido utilizarlo), que se les proporciona, en caso de que se confirme que son elegibles para el estudio.

Línea de base

- Los sujetos elegibles regresan para la visita de Línea de base el Día 1. Los sujetos pueden pasar la noche en el sitio por razones logísticas, aunque esto no se consideraría una admisión hospitalaria.
- La elegibilidad se confirma antes de la asignación al azar y las evaluaciones de línea de base requeridas deben completarse antes de la dosificación el Día 1. Si el sitio lo prefiere por motivos de programación, algunas evaluaciones de línea de base se llevan a cabo en la tarde previa al Día 1.

Tratamiento del estudio

- El fármaco en investigación se proporciona como frascos etiquetados apropiadamente enmascarados. Los frascos contienen cápsulas o bien con 10 mg o 25 mg o 50 mg de sustancia activa (Compuesto de Fórmula (I)) o Placebo correspondiente. Cada dosis (2 cápsulas) se ingiere con agua y debería tomarse con el estómago vacío. Entre las dosis de la mañana y de la tarde, se debería mantener un intervalo de dosificación de aproximadamente 12 horas (entre 10 y 14 horas). Los detalles sobre los requisitos para el almacenamiento y la gestión del tratamiento del estudio, y las instrucciones a seguir para que los sujetos se numeren, dispensen y tomen el tratamiento del estudio se detallan en el SOM.

Grupos de tratamiento

En la Parte 1, los sujetos se asignan el Día 1 a uno de los siguientes 3 grupos de tratamiento en una proporción de 1:1:1

- 5 • Compuesto de Fórmula (I), 100 mg bid
-
- Compuesto de Fórmula (I), 100 mg qd
-
- 10 • Placebo
-

La pauta posológica y el intervalo de dosis para la Parte 2 se basan en datos de IA. En la Parte 2, los sujetos se asignan el Día 1 a uno de los siguientes 4 grupos de tratamiento en una proporción de 1:1:1:1

- 15 • Compuesto de Fórmula (I), 100 mg bid o qd
-
- Compuesto de Fórmula (I), 35 mg *qd* o 25 mg *bid*
-
- Compuesto de Fórmula (I), 10 mg bid o qd
-
- 20 • Placebo
-

Los sujetos toman 2 cápsulas en cada dosis. Hay una dosis a la mañana y una a la tarde (2 cápsulas cada una) para todos los sujetos en ambas partes.

25 Los sujetos reciben su dosis matutina del Compuesto de Fórmula (I), o placebo en el sitio los Días 1, 29 (Semana 4), 57 (Semana 8), 85 (Semana 12), 113 (Semana 16), 141 (Semana 20) y 169 (Semana 24). Otras dosis matutinas y todas las dosis de la tarde las toman los sujetos participantes generalmente en casa. Todos los sujetos reciben su respectivo suministro de Compuesto de Fórmula (I), o cápsulas de placebo cada 4 semanas durante sus visitas programadas al sitio.

30 Los sujetos se asignan al azar a los respectivos grupos de tratamiento por cada parte del estudio. Excepto para Japón, la aleatorización se estratifica por medio de ESSDAI de línea de base ($< 0 \geq 10$ en base a las puntuaciones ponderadas).

35 Se generan bloques separados de números de aleatorización para los sujetos en Japón y los otros países participantes para garantizar que los sujetos japoneses se distribuyan por igual en todos los grupos de tratamiento en el estudio. Los sujetos reciben su dosis matutina del Compuesto de Fórmula (I), o placebo en el sitio los Días 1 (Semana 1), 29 (Semana 4), 57 (Semana 8), 85 (Semana 12), 113 (Semana 16), 141 (Semana 20) y 169 (Semana 24). A continuación, se les proporciona a los sujetos el fármaco del estudio y pueden regresar a casa para continuar su pauta posológica diaria (autoadministración). En las visitas de la Semana 4 y 24, los sujetos también se someten a evaluaciones de PK y de seguridad postdosis.

40 45 Los sujetos regresan al sitio a intervalos de aproximadamente 4 semanas, con una visita adicional al final de la Semana 2 (Día 15). En las visitas del estudio, los sujetos se someten a evaluaciones ESSDAI y ESSPRI, así como también a otras escalas/cuestionarios, seguridad y diversas colecciones de muestras de PK, PD y biomarcadores como se indica en el Programa de Evaluación.

50 55 Cada semana, se pide a los sujetos que completen diarios para registrar sus síntomas de SjS y la administración del tratamiento.

El criterio de valoración primario del estudio se evalúa después de completar el tratamiento de 24 semanas (Día 169; final de la visita de la Semana 24) al final de la Parte 2. Los análisis intermedios evalúan la eficacia y la seguridad después de 12 semanas de tratamiento como un sustituto de los resultados de 24 semanas de tratamiento en la Parte 1.

Fundamento de la dosis/régimen y duración del tratamiento

Dosis/régimen para la Parte 1

60 La dosis más alta planificada para este estudio (100 mg bid o qd) ha demostrado un efecto máximo para el Compuesto de Fórmula (I) basado en la ocupación prevista de BTK en sangre (bloqueo de células B) y tejidos, y la inhibición de la regulación al alza de CD63 en los basófilos (IB) (resultados en el Ejemplo 2). Por lo tanto, se

concluye que esta dosis proporciona el máximo efecto clínico en los tejidos, incluyendo el tejido linfático para el SjS. En la Fase 1, se probaron en voluntarios humanos dosis de hasta 600 mg tanto como dosis única como múltiple y 200 mg como dosis dos veces al día y se demostró que eran seguras.

- 5 En la Parte 1, se prueba la dosis que se considera que proporciona el efecto máximo (100 mg) en un régimen qd y bid y se compara con el placebo. Debido a la naturaleza covalente de la unión del Compuesto de Fórmula (I) a BTK intracelular, la duración del efecto del tratamiento depende de la tasa de renovación de la molécula de BTK. Los modelos de simulación han demostrado, que un régimen qd con 100 mg de compuesto de Fórmula (I) en estado estacionario proporciona una ocupación de BTK promedio del 83% 24 horas después de la dosificación (e inmediatamente antes de la siguiente dosis) mientras que un régimen bid con la misma dosis única de 100 mg tiene una ocupación de BTK promedio del 96% a las 24 horas.
- 10

Además, la inhibición del 70% de BTK durante ~90% de cada período de dosificación en estado estacionario se considera apropiada para una eficacia clínica óptima. Por lo tanto una pauta posológica de 100 mg del Compuesto (I), en ambos regímenes qd y bid, los cuales se prueban en la Parte 1 de este estudio proporciona eficacia.

Dosis/régimen para la Parte 2

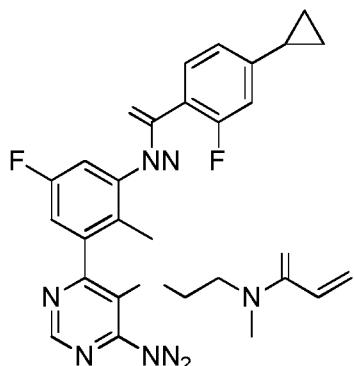
- 20 La Parte 2 evaluará el intervalo de dosis completo de la pauta posológica seleccionada con dosis entre 10 mg y 100 mg. En el estudio primero en seres humanos con Compuesto de Fórmula (I) la administración de 10 mg de Compuesto de Fórmula (I) q.d. dio como resultado una ocupación casi completa de BTK en sangre y una reducción > 80% de la regulación al alza de CD63, sin embargo solamente una inhibición mínima del tamaño del habón en una prueba de punción cutánea (SPT). Por lo tanto se concluye que 10 mg de Compuesto de Fórmula (I) q.d. corresponderán al inicio de la actividad biológica para la actividad farmacodinámica en los tejidos. Como una dosis intermedia, se considera que una dosis diaria de 35 mg de Compuesto de Fórmula (I) qd o 25 mg bid es apropiada para describir con precisión la curva completa de dosis-respuesta del Compuesto de Fórmula (I), qd o bid respectivamente. La continuación del período de tratamiento de doble enmascaramiento hasta 24 semanas proporcionará datos continuos de seguridad y eficacia para el Compuesto de Fórmula (I).
- 25
- 30

Fundamento de la elección del fármaco de control (placebo)

- 35 El tratamiento comparador es un placebo para proporcionar evidencia objetiva de posibles AE y otros datos de seguridad, así como también datos de eficacia clínica y PD generados a partir de sujetos tratados con el Compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, durante el ensayo de 24 semanas. Dado que no existe un tratamiento sistémico aprobado para SjS, la utilización de placebo está justificada. El estándar de atención actual para los pacientes con SjS se limita a la atención sintomática de los signos y síntomas de las mucosas (sequedad) y los esteroides y los DMARD convencionales son a menudo inefectivos. Ninguna intervención farmacológica es efectiva contra la fatiga grave, incapacitante asociada con
- 40 SjS.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



- 5 (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizar en el
tratamiento del síndrome de Sjögren (SjS) en un sujeto que necesita dicho tratamiento, en donde la dosis diaria
de compuesto de Fórmula (I) es 10 mg – 200 mg.
- 10 2. El compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizar de acuerdo con la
reivindicación 1, en donde la dosis diaria es de 10 mg a 100 mg.
- 15 3. El compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizar de acuerdo con la
reivindicación 1, en donde la dosis diaria es 100 mg.
- 20 4. El compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizar de acuerdo con la
reivindicación 1, en donde la dosis diaria es 50 mg.
- 25 5. El compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizar de acuerdo con la
reivindicación 1, en donde la dosis diaria es 35 mg.
- 30 6. El compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizar de acuerdo con la
reivindicación 1, en donde la dosis diaria es 25 mg.
- 35 7. El compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizar de acuerdo con la
reivindicación 1, en donde la dosis diaria es 20 mg.
- 40 8. El compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizar de acuerdo con
la reivindicación 1, en donde el compuesto de Fórmula (I) se administra una vez al día en una dosis de 10 mg, 35
mg, 50 mg o 100 mg.
- 45 9. El compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizar de acuerdo con
la reivindicación 1, en donde el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se
administra en una dosis de 10 mg, 25 mg, 50 mg o 100 mg dos veces al día.
- 50 10. El compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizar de acuerdo con
cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el sujeto tiene SjS de moderado a grave.
11. El compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizar de acuerdo con
cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde el sujeto se selecciona de acuerdo con al menos uno de los
siguientes criterios:
- a) antes del tratamiento con el compuesto de Fórmula (I), el sujeto tiene una puntuación ESSPRI ≥ 5 ;
- b) antes del tratamiento con el compuesto de Fórmula (I), el sujeto tiene un ESSDAI basado en la puntuación
ponderada ≥ 5 de 8 dominios definidos seleccionados de biológico, hematológico, articular, cutáneo, glandular,
linfadenopatía, renal y constitucional.
12. El compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizar de acuerdo con
cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el sujeto es un adulto.
13. El compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizar de acuerdo con
cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde dicho sujeto logra en la semana 12 o en la semana 24

de tratamiento al menos uno de los siguientes:

a) una reducción de la puntuación ESSPRI; y/o

5 b) una reducción de la puntuación ESSDAI.

14. El compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde dicho sujeto logra una respuesta sostenida medida por ESSPRI o ESSDAI en la semana 5 después de completar el tratamiento.

10 15. El compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se dispone en una formulación farmacéutica y en donde dicha formulación farmacéutica comprende además portadores farmacéuticamente aceptables.

15 16. El compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde el compuesto de Fórmula (I); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tiene un $T_{máx}$ de 0,5-3 horas.

DIBUJOS

Figura 1

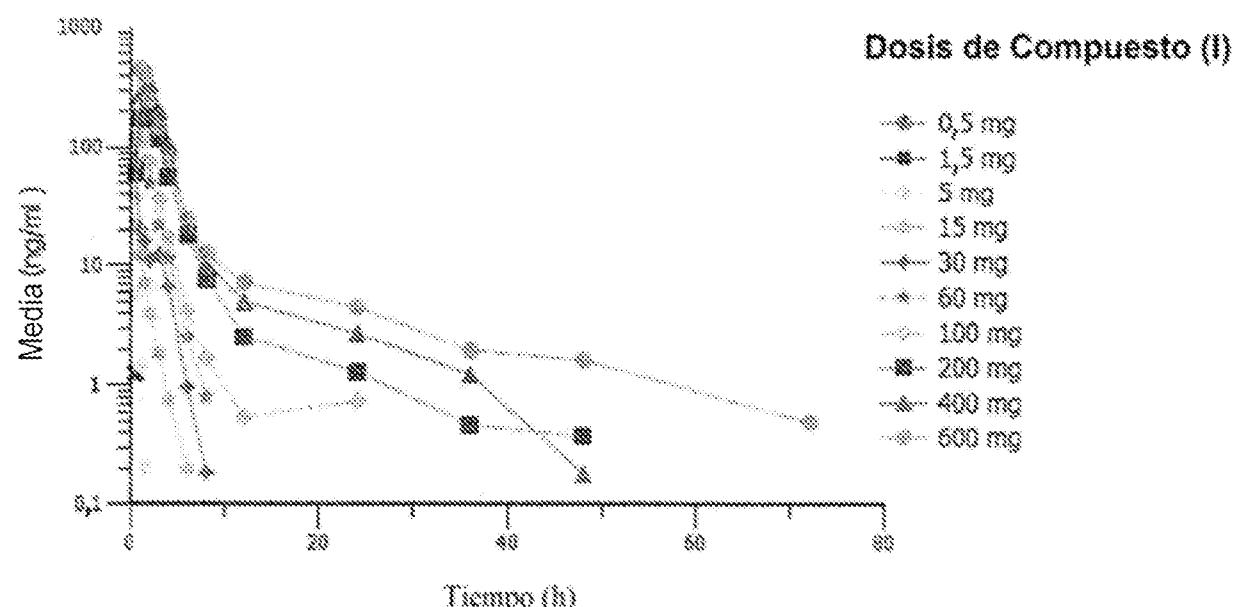
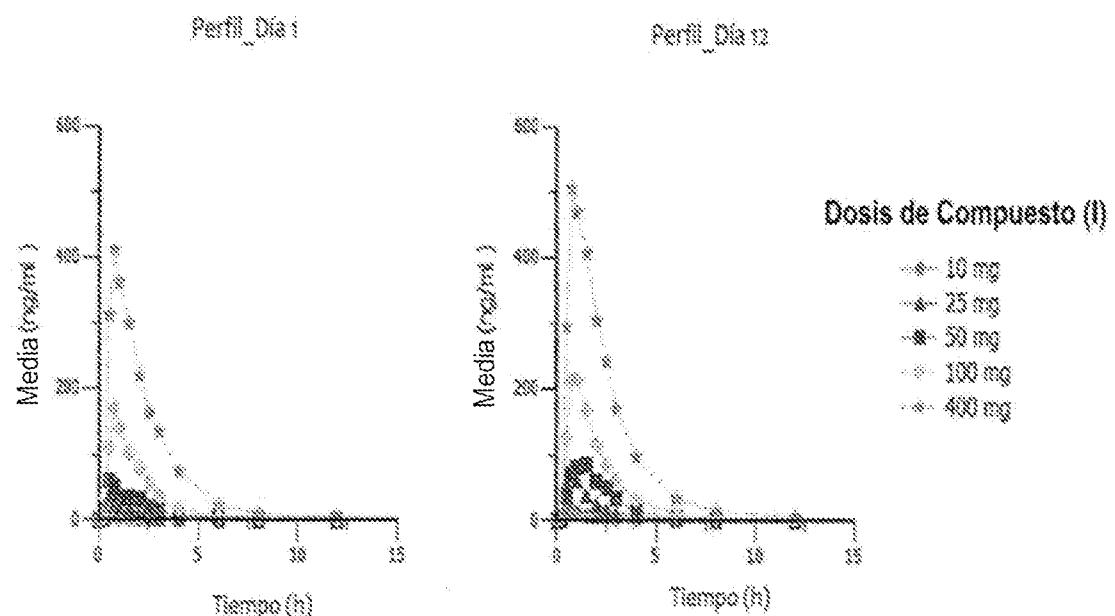


Figura 2



11

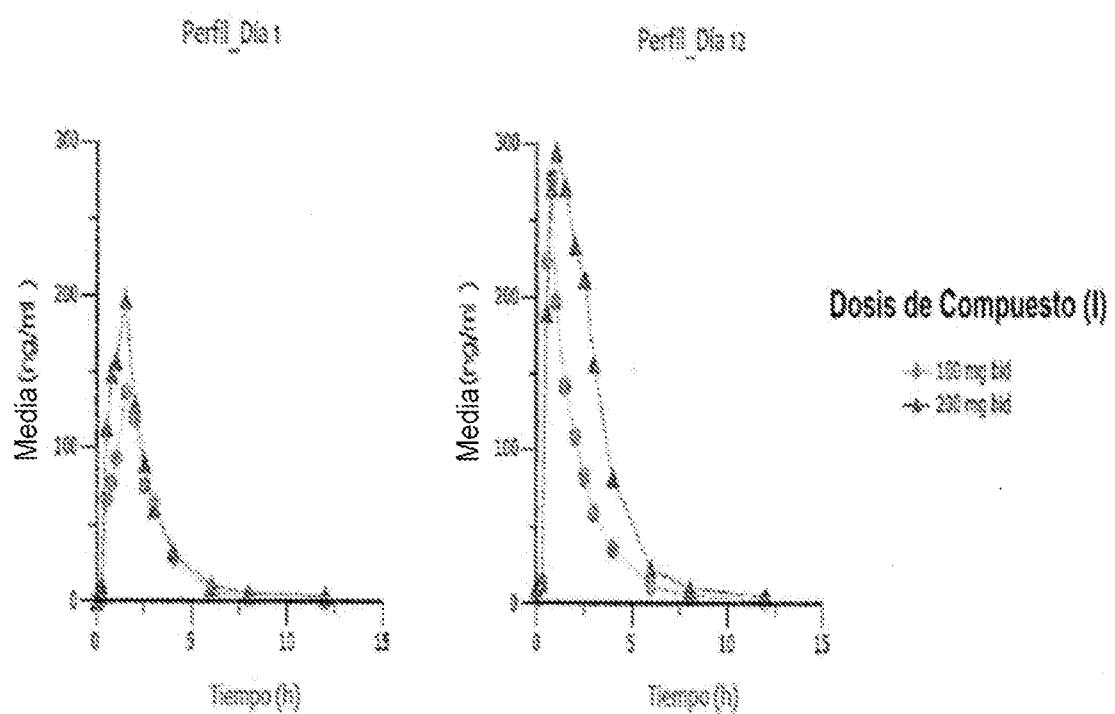


Figura 4

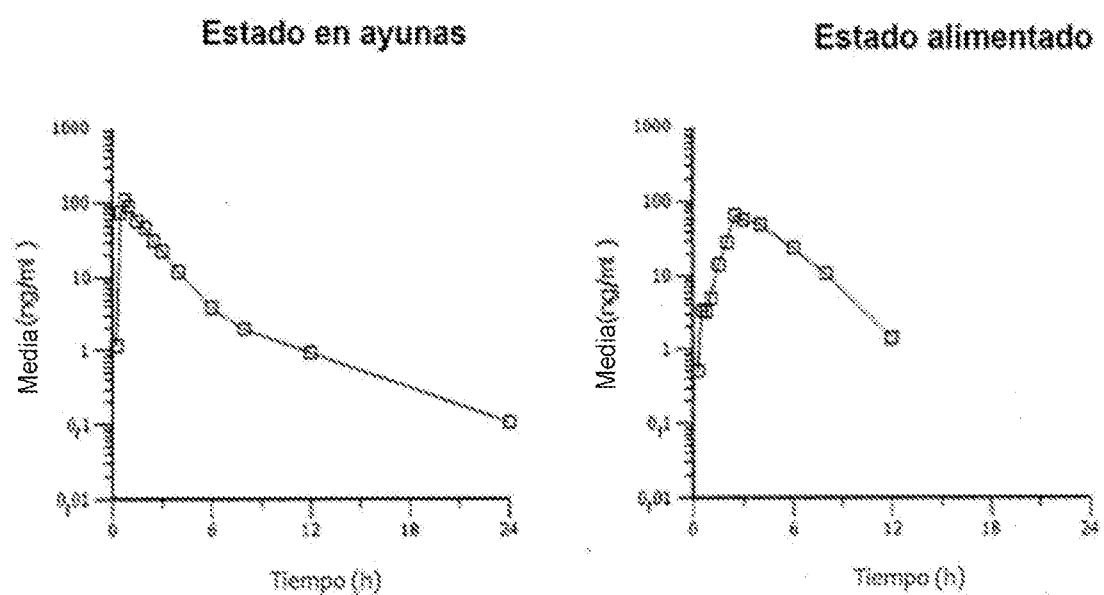
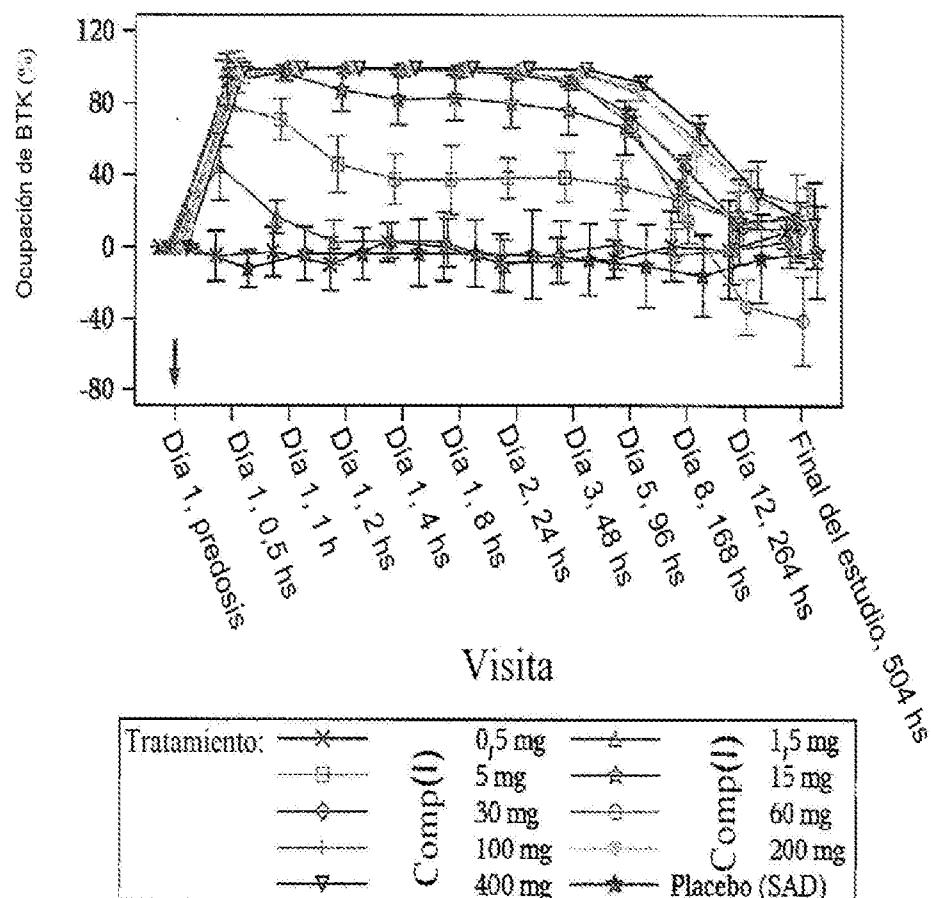


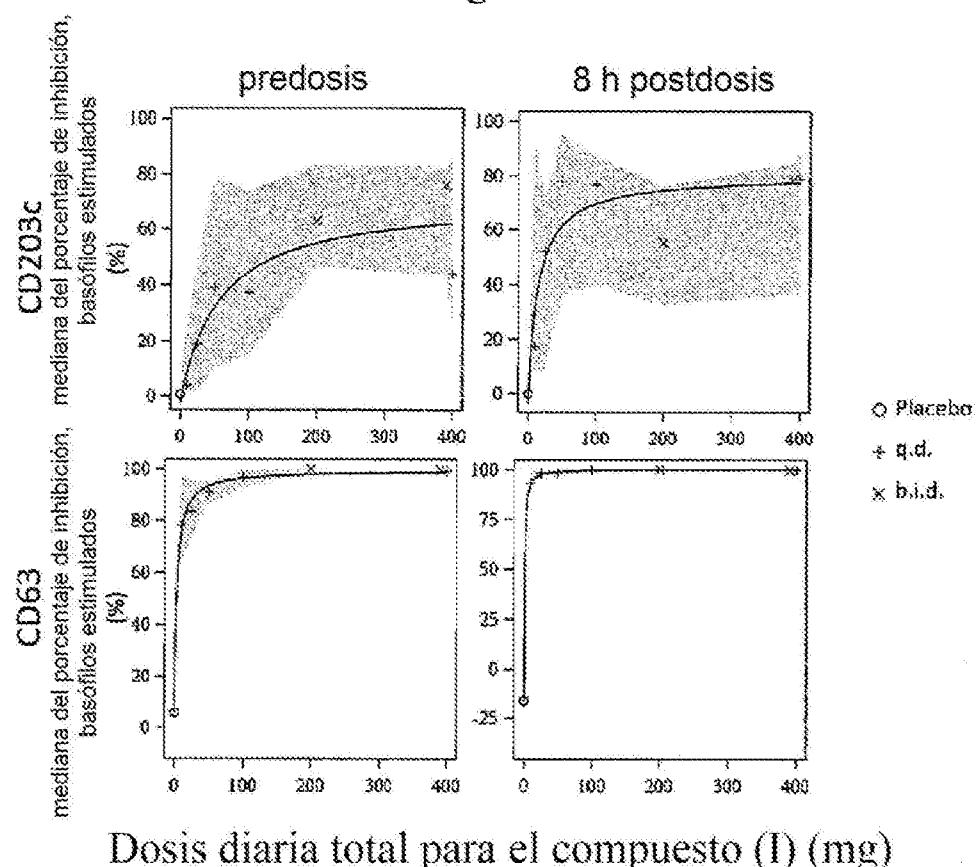
Figura 5

Parámetro: Ocupación de BTK del Comp (I) (%), sangre periférica
 Perfil: Todos los puntos de tiempo



Comp (I) es el Compuesto de Fórmula (I)

Figura 6



La línea continua representa el modelo de Emax con intervalos de confianza del 95% (área sombreada).

Figura 7

