



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112020025001-5 A2



(22) Data do Depósito: 07/06/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 23/03/2021

(54) Título: COMPOSIÇÕES E MÉTODOS PARA O TRATAMENTO DA TROMBOCITOPENIA IMUNE

(51) Int. Cl.: C07K 16/00; A61K 31/573; A61P 7/04.

(30) Prioridade Unionista: 08/06/2018 US 62/682,805; 16/09/2018 US 62/731,947; 17/09/2018 US 62/732,414.

(71) Depositante(es): ARGEX BVBA.

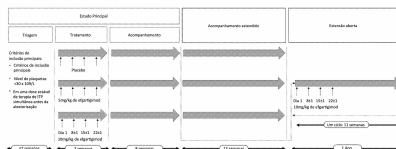
(72) Inventor(es): HANS DE HAARD; PETER ULRICHTS; THIERRY COUSIN; NICOLAS LEUPIN; TORSTEN DREIER; TONKE VAN BRAGT.

(86) Pedido PCT: PCT IB2019054786 de 07/06/2019

(87) Publicação PCT: WO 2019/234713 de 12/12/2019

(85) Data da Fase Nacional: 08/12/2020

(57) Resumo: É divulgado um método para o tratamento de indivíduos humanos diagnosticados com trombocitopenia imune (ITP). O método compreende a administração a um indivíduo humano de um antagonista do receptor Fc neonatal humano (hFcRn), opcionalmente em combinação com o tratamento de padrão de atendimento de ITP. Em certas modalidades, o antagonista de hFcRn é efgartigimod (ARGX-113). O tratamento de ITP de padrão de atendimento pode compreender a administração de corticosteroides, imunossuppressores e/ou agonistas do receptor de trombopoietina (TPO-R).



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para:
**"COMPOSIÇÕES E MÉTODOS PARA O TRATAMENTO DA TROMBOCITOPENIA
IMUNE"**

PEDIDOS RELACIONADOS

[001] Este pedido reivindica o benefício de prioridade para o Pedido dos Estados Unidos N° 62/682.805, depositado em 8 de junho de 2018, Pedido dos Estados Unidos n° 62/731.947, depositado em 16 de setembro de 2018, e Pedido dos Estados Unidos N° 62/732.414, depositado em 17 de setembro de 2018, todo o conteúdo de cada um dos quais é incorporado nesse documento por referência.

LISTAGEM DE SEQUÊNCIAS

[002] O presente pedido contém uma Listagem de Sequência que foi enviada eletronicamente em formato ASCII e é incorporada nesse documento por referência em sua totalidade. A referida cópia ASCII, criada em 6 de junho de 2019, chama-se 613052_AGX5-045PC_ST25.txt e tem 8.254 bytes.

CAMPO DA INVENÇÃO

[003] A invenção se refere geralmente ao tratamento de trombocitopenia imune (ITP) e, mais particularmente, a métodos de tratamento que compreendem a administração de um antagonista de FcRn, opcionalmente em combinação com tratamento de padrão de atendimento para ITP.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

[004] A trombocitopenia imune, às vezes referida como

púrpura trombocitopênica imune ou trombocitopenia idiopática, e mais geralmente como ITP, é caracterizada por uma diminuição da contagem de plaquetas do sangue periférico para menos de 100×10^9 por litro, em comparação com 150×10^9 a 450×10^9 por litro em indivíduos saudáveis. ITP é uma doença autoimune em que os autoanticorpos são formados para glicoproteínas. Acredita-se que os autoanticorpos interferem na produção de plaquetas e aceleram a destruição das plaquetas. A diminuição da contagem de plaquetas em indivíduos pode ser transitória ou persistente e pode resultar de uma variedade de causas.

[005] ITP sem causas ou distúrbios associada(o)s identificada(o)s é denominada ITP primária, enquanto ITP ligada a outros distúrbios autoimunes ou médicos é denominada ITP secundária. Enquanto a ITP em adultos tipicamente tem um início insidioso sem nenhuma doença viral ou outra anterior e normalmente segue um curso crônico, a ITP em crianças costuma ter vida curta, com pelo menos dois terços se recuperando espontaneamente em 6 meses.

[006] ITP pode se manifestar por sangramento do tipo plaquetário (por exemplo, petéquias; púrpura; sangramento conjuntival ou outros tipos de sangramento cutâneo). A ITP pode estar associada a complicações com risco de vida, tal como sangramento intracraniano. Mesmo sem consequências

graves, os pacientes com ITP sofrem com uma redução da qualidade de vida, similares a outras doenças crônicas, tais como diabetes e artrite reumatoide.

[007] Em 2011, a Sociedade Americana de Hematologia (ASH) publicou diretrizes para o tratamento de ITP. Neunert C *et al.*, *Blood* 117: 4190-4207 (2011). Em geral, cinco abordagens diferentes estão disponíveis para o médico assistente. Em geral, o tratamento é considerado necessário para pacientes tendo uma contagem de plaquetas persistentemente abaixo de $30 \times 10^9/L$.

[008] Uma abordagem de tratamento é o uso de agentes imunossupressores, tais como corticosteroides. Os mais comumente usados são prednisona (oral ou IV), metilprednisona (também conhecida como metilprednisolona) e dexametasona.

[009] Uma segunda abordagem é a administração de imunoglobulina intravenosa (IVIg) ou imunoglobulina anti-RhD, essa última também conhecida como imunoglobulina Rho(D) (anti-D). A Sociedade Americana de Hematologia recomenda uma combinação de corticosteroides e IVIg se um aumento rápido na contagem de plaquetas for necessário. IVIg ou anti-D são recomendados quando os corticosteroides são contraindicados.

[0010] Corticosteroides, IVIg e anti-D são considerados tratamentos de primeira linha. Se o tratamento de primeira linha falhar, a esplenectomia é frequentemente

considerada, pois o baço desempenha um papel importante na destruição das plaquetas. Outro exemplo de tratamento de segunda linha é a administração de um agonista do receptor de trombopoietina (TPO-R). A trombopoietina (TPO) é uma citocina endógena produzida pelo fígado. Ele desempenha um papel importante no crescimento de megacariócitos e na dispensação de plaquetas à circulação. Megacariócitos e plaquetas apresentam o receptor de TPO. Acredita-se que os agonistas de TPO-R aceleram a produção de plaquetas e sua liberação na circulação.

[0011] Atualmente, três agonistas de TPO-R foram aprovados para uso no tratamento de ITP: romiplostim, eltrombopag e avatrombopag. Romiplostim é uma molécula de fusão que compreende um domínio de ligação de TPO-R e um domínio Fc humano. A finalidade do domínio Fc é aumentar a meia-vida do fármaco. O eltrombopag é um agonista de TPO-R de molécula pequena. Avatrombopag é outro agonista de TPO-R de molécula pequena. Uma limitação dos agonistas de TPO-R é que sua taxa de resposta em longo prazo é baixa (40-50%).

[0012] Ainda outro tratamento de segunda linha para ITP é fostamatinibe, um inibidor de molécula pequena da tirosina quinase do baço (Syk).

[0013] Rituximabe (um mAb anti-CD20) e alemtuzumabe (um mAb anti-CD52) são usados em regimes de tratamento de terceira linha.

[0014] O receptor Fc neonatal (FcRn) foi originalmente

caracterizado como um receptor de transporte neonatal para IgG materna. Também funciona em adultos para proteger o IgG da degradação. O FcRn liga-se ao IgG pinocitado e protege o IgG do transporte para os lisossomas degradativos, reciclando-o de volta para o compartimento extracelular.

[0015] Antagonistas de FcRn, tal como rozanolixizumabe, que é um anticorpo monoclonal anti-FcRn humano humanizado, de alta afinidade, têm sido sugeridos para uso em um regime de tratamento de ITP. Ao se ligar ao receptor FcRn, essas moléculas bloqueiam o mecanismo de recuperação do anticorpo de FcRn, de modo que os anticorpos IgG, incluindo os anticorpos IgG patogênicos, são eliminados da circulação. Se os autoanticorpos envolvidos na ITP forem da classe IgG, os antagonistas de FcRn podem ter um efeito benéfico.

[0016] Além da esplenectomia, as muitas opções de tratamento disponíveis hoje geralmente produzem apenas melhorias modestas e de curto prazo na contagem de plaquetas de pacientes com ITP. Assim, existe a necessidade de um regime de tratamento que ofereça melhorias na contagem de plaquetas mais robustas do que as disponíveis até o momento. Há uma necessidade particular de um regime de tratamento que melhore as respostas plaquetárias de longo prazo em pacientes com ITP, incluindo aqueles que recebem tratamento de padrão de atendimento.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0017] A presente invenção aborda esses problemas ao fornecer um método de tratamento de um indivíduo humano diagnosticado com trombocitopenia imune (ITP), compreendendo a administração ao indivíduo de uma ou mais doses de um antagonista de FcRn. Em certas modalidades, o método compreende a administração ao indivíduo de uma ou mais doses de um antagonista de FcRn em combinação com o tratamento de padrão de atendimento (SoC) para ITP. Em certas modalidades, o método compreende adicionalmente a administração ao indivíduo de uma ou mais doses de pelo menos um composto aprovado para tratamento de SoC para ITP.

[0018] De preferência, um composto aprovado para tratamento padrão atua por um mecanismo que é distinto do mecanismo de ação do antagonista de FcRn. Por exemplo, os corticosteroides, que atuam amortecendo o sistema imunológico, podem ser usados em combinação com um antagonista de FcRn. Como outro exemplo, os agonistas de TPO-R, que agem estimulando a produção de plaquetas, podem ser usados em combinação com um antagonista de FcRn.

[0019] Um aspecto da invenção é um método de tratamento de um indivíduo humano diagnosticado com trombocitopenia imune (ITP), compreendendo a administração ao indivíduo de uma ou mais doses de um antagonista de FcRn (hFcRn) humano. Também é fornecido um antagonista de FcRn (hFcRn) humano para uso em um método de tratamento de trombocitopenia imune (ITP) em um indivíduo, o método

compreendendo a administração ao indivíduo de uma ou mais doses do antagonista de hFcRn. Em certas modalidades, o método compreende adicionalmente a administração ao indivíduo de uma ou mais doses de pelo menos um composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento para ITP.

[0020] Em certas modalidades, o antagonista de hFcRn é um anticorpo ou fragmento de anticorpo que se liga especificamente a hFcRn. Em certas modalidades, o anticorpo ou fragmento de anticorpo compreende uma ou mais CDRs que se ligam especificamente a hFcRn. Em certas modalidades, o anticorpo ou fragmento de anticorpo compreende um domínio Fc humano. Em certas modalidades, o domínio Fc humano compreende uma ou mais de mutações que modificam sua ligação a hFcRn. Em certas modalidades, uma ou mais mutações compreendem um ou mais de M252Y, S254T, T256E, H433K e N434F (numeração da UE). Em certas modalidades, uma ou mais mutações compreendem cada um de M252Y, S254T, T256E, H433K e N434F (numeração EU). Em certas modalidades, o domínio Fc humano compreende as mutações M252Y, S254T, T256E, H433K e N434F (numeração da UE).

[0021] Em certas modalidades, o antagonista de hFcRn é um antagonista de FcRn isolado, em que o antagonista de FcRn consiste em uma região Fc variante que consiste em dois domínios Fc que formam um homodímero, em que a sequência de aminoácidos de cada um dos domínios Fc consiste na SEQ ID NO: 1.

[0022] Em certas modalidades, o antagonista de hFcRn é um antagonista de FcRn isolado, em que o antagonista de FcRn consiste em uma região Fc variante que consiste em dois domínios Fc que formam um homodímero, em que a sequência de aminoácidos de cada um dos domínios Fc consiste na SEQ ID NO: 2.

[0023] Em certas modalidades, o antagonista de hFcRn é um antagonista de FcRn isolado, em que o antagonista de FcRn consiste em uma região Fc variante que consiste em dois domínios Fc que formam um homodímero, em que a sequência de aminoácidos de cada um dos domínios Fc consiste na SEQ ID NO: 3.

[0024] Em certas modalidades, o antagonista de hFcRn é efgartigimod (ARGX-113).

[0025] Um aspecto da invenção é um método de tratamento de um indivíduo humano diagnosticado com trombocitopenia imune (ITP), compreendendo a administração ao indivíduo de uma ou mais de doses de um antagonista de FcRn (hFcRn) humano, em que o antagonista de hFcRn consiste em uma região Fc variante que consiste de dois domínios Fc que formam um homodímero, em que a sequência de aminoácidos de cada um dos domínios Fc consiste na SEQ ID NO: 1. Também é fornecido um antagonista de FcRn humano (hFcRn) para uso em um método de tratamento de trombocitopenia imune (ITP) em um indivíduo, o método compreende a administração ao indivíduo de uma ou mais de doses do antagonista de hFcRn e

em que consiste em uma região Fc variante que consiste em dois domínios Fc que formam um homodímero, em que a sequência de aminoácidos de cada um dos domínios Fc consiste na SEQ ID NO: 1.

[0026] Um aspecto da invenção é um método de tratamento de um indivíduo humano diagnosticado com trombocitopenia imune (ITP), compreendendo a administração ao indivíduo de uma ou mais de doses de um antagonista de FcRn (hFcRn) humano, em que o antagonista de hFcRn consiste em uma região Fc variante que consiste de dois domínios Fc que formam um homodímero, em que a sequência de aminoácidos de cada um dos domínios Fc consiste na SEQ ID NO: 2. Também é fornecido um antagonista de FcRn humano (hFcRn) para uso em um método de tratamento de trombocitopenia imune (ITP) em um indivíduo, o método compreendendo a administração ao indivíduo de uma ou mais de doses do antagonista de hFcRn e em que consiste em uma região Fc variante que consiste em dois domínios Fc que formam um homodímero, em que a sequência de aminoácidos de cada um dos domínios Fc consiste na SEQ ID NO: 2.

[0027] Um aspecto da invenção é um método de tratamento de um indivíduo humano diagnosticado com trombocitopenia imune (ITP), compreendendo a administração ao indivíduo de uma ou mais de doses de um antagonista de FcRn (hFcRn) humano, em que o antagonista de hFcRn consiste em uma região Fc variante que consiste em dois domínios Fc

que formam um homodímero, em que a sequência de aminoácidos de cada um dos domínios Fc consiste na SEQ ID NO: 3. Também é fornecido um antagonista de FcRn (hFcRn) humano para uso em um método de tratamento de trombocitopenia imune (ITP) em um indivíduo, o método compreendendo a administração ao indivíduo de uma ou mais de doses do antagonista de hFcRn e em que consiste em uma região Fc variante que consiste em dois domínios Fc que formam um homodímero, em que a sequência de aminoácidos de cada um dos domínios Fc consiste na SEQ ID NO: 3.

[0028] Em certas modalidades, o antagonista de hFcRn é efgartigimod (ARGX-113).

[0029] Em certas modalidades, o método compreende adicionalmente a administração ao indivíduo de uma ou mais de doses de pelo menos um composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento para ITP. Assim, em um aspecto, a invenção é um método de tratamento de um indivíduo humano diagnosticado com trombocitopenia imune (ITP), compreendendo a administração ao indivíduo de uma ou mais de doses de um antagonista de FcRn (hFcRn) humano e uma ou mais de doses de pelo menos um composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento para ITP.

[0030] O seguinte se aplica a cada um dos aspectos e modalidades anteriores.

[0031] Em certas modalidades, o antagonista de hFcRn é administrado em uma ou mais de doses de cerca de 10 nmol/kg

a cerca de 1000 nmol/kg.

[0032] Em certas modalidades, uma ou mais de doses do antagonista de hFcRn está(ão) na faixa de cerca de 50 nmol/kg a cerca de 300 nmol/kg.

[0033] Em certas modalidades, uma ou mais de doses do antagonista de hFcRn está(ão) na faixa de cerca de 90 nmol/kg a cerca de 200 nmol/kg.

[0034] Em certas modalidades, o pelo menos um composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento para ITP compreende um corticosteroide. Em certas modalidades, o corticosteroide é selecionado do grupo que consiste em prednisona oral, prednisona intravenosa, dexametasona e qualquer combinação das mesmas.

[0035] Em certas modalidades, o pelo menos um composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento para ITP compreende rituximabe.

[0036] Em certas modalidades, o pelo menos um composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento para ITP compreende alemtuzumabe.

[0037] Em certas modalidades, o pelo menos um composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento para ITP compreende fostamatinibe.

[0038] Em certas modalidades, o pelo menos um composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento para ITP é selecionado do grupo que consiste em ciclosporina, dapsona e azatioprina.

[0039] Em certas modalidades, o pelo menos um composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento para ITP compreende um agonista do receptor de trombopoietina. Em certas modalidades, o agonista do receptor de trombopoietina é eltrombopag. Em certas modalidades, o agonista do receptor de trombopoietina é avatrombopag. Em certas modalidades, o agonista do receptor de trombopoietina é romiplostim. Em certas modalidades, o agonista do receptor de trombopoietina é uma porção não Fc de romiplostim.

[0040] Em certas modalidades, o indivíduo humano tem uma contagem de plaquetas antes do tratamento menor que $30 \times 10^9/L$.

[0041] Em certas modalidades, o indivíduo tem uma contagem de plaquetas de $< 100 \times 10^9/L$ em tratamento de padrão de atendimento com pelo menos um composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento para ITP antes do tratamento de acordo com um método da invenção. Em certas modalidades, o indivíduo tem uma contagem de plaquetas $\leq 50 \times 10^9/L$ em tratamento de padrão de atendimento com pelo menos um composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento para ITP antes do tratamento de acordo com um método da invenção. Em certas modalidades, o indivíduo tem uma contagem de plaquetas $\leq 30 \times 10^9/L$ em tratamento de padrão de atendimento com pelo menos um composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento para ITP antes do

tratamento de acordo com um método da invenção. Em certas modalidades, o indivíduo tem uma contagem de plaquetas $\leq 20 \times 10^9/L$ em tratamento de padrão de atendimento com pelo menos um composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento para ITP antes do tratamento de acordo com um método da invenção. Em certas modalidades, o indivíduo tem uma contagem de plaquetas $\leq 10 \times 10^9/L$ em tratamento de padrão de atendimento com pelo menos um composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento para ITP antes do tratamento de acordo com um método da invenção.

[0042] Em certas modalidades, o tratamento resulta em um aumento da contagem de plaquetas para mais que $50 \times 10^9/L$. Em certas modalidades, o aumento da contagem de plaquetas para mais de $50 \times 10^9/L$ é sustentado por pelo menos 4 semanas.

[0043] Em certas modalidades, o tratamento resulta em um aumento da contagem de plaquetas para mais de $100 \times 10^9/L$. Em certas modalidades, o aumento da contagem de plaquetas para mais de $100 \times 10^9/L$ é sustentado por pelo menos 4 semanas.

[0044] Como aspecto da invenção é um método de tratamento de um indivíduo humano diagnosticado com trombocitopenia imune (ITP), compreendendo a administração ao indivíduo de uma ou mais de doses de um antagonista de FcRn (hFcRn) humano, em que o antagonista de hFcRn compreende um affibody específico para FcRn humano. Em

certas modalidades, o antagonista de hFcRn consiste em um affibody específico para FcRn humano. Em certas modalidades, o affibody específico para FcRn humano compreende a sequência de aminoácidos apresentada como SEQ ID NO: 4. Em certas modalidades, o antagonista de hFcRn é uma proteína de fusão compreendendo um affibody específico para FcRn humano ligado a um domínio de ligação de albumina específico para albumina humana. Em certas modalidades, o affibody específico para FcRn humano compreende a sequência de aminoácidos apresentada como SEQ ID NO: 4. Em certas modalidades, o método compreende adicionalmente a administração ao indivíduo de uma ou mais de doses de pelo menos um composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento para ITP.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[0045] A Fig. 1 representa o projeto do ensaio clínico de Fase 2 descrito no Exemplo 5.

[0046] A Fig. 2 representa o projeto da porção de extensão aberta do ensaio clínico descrito no Exemplo 6.

[0047] A Fig. 3 é um gráfico que representa a redução percentual da IgG total avaliada durante o estudo principal descrito no Exemplo 5.

[0048] As FIGs. 4A-4D são gráficos que representam a redução percentual de cada subtipo de IgG avaliado durante o estudo principal descrito no Exemplo 5. Fig. 4A, IgG1; Fig. 4B, IgG2; Fig. 4C, IgG3; e Fig. 4D, IgG4.

[0049] A Fig. 5 é um gráfico que representa a contagem média de plaquetas e o erro padrão da média por grupo de pacientes durante o estudo principal descrito no Exemplo 5. As setas indicam o momento da administração de efgartigimod.

[0050] A Fig. 6 representa a proporção de pacientes que alcançaram limiares crescentes de aumento da contagem de plaquetas avaliados no estudo principal descrito no Exemplo 5.

[0051] A Fig. 7 representa a resposta da contagem de plaquetas em um paciente com ITP crônica tratada com 5 mg/kg de efgartigimod como descrito no Exemplo 5. A contagem de plaquetas mostrada é expressada em termos de $\times 10^9/L$.

[0052] A Fig. 8 representa a resposta da contagem de plaquetas em um paciente com ITP crônica tratada com 10 mg/kg de efgartigimod como descrito no Exemplo 5. A contagem de plaquetas mostrada é expressada em termos de $\times 10^9/L$.

[0053] A Fig. 9 representa a resposta da contagem de plaquetas em um paciente com ITP recentemente diagnosticada, tratada com 5 mg/kg de efgartigimod, como descrito no Exemplo 5. A contagem de plaquetas mostrada é expressada em termos de $\times 10^9/L$.

[0054] A Fig. 10 representa a resposta da contagem de plaquetas em um paciente com ITP recentemente

diagnosticado, tratado com 5 mg/kg de efgartigimod como descrito no Exemplo 5. A contagem de plaquetas mostrada é expressada em termos de $\times 10^9/L$.

[0055] A Fig. 11 representa a resposta da contagem de plaquetas em um paciente com ITP persistente que não estava recebendo tratamento (isto é, estava em abordagem de esperar para ver aprovada para tratamento com pelo menos um composto aprovado para tratamento de ITP) antes da entrada na Fase 2 e foi tratado com 10 mg/kg de efgartigimod como descrito no Exemplo 5. A contagem de plaquetas apresentada é expressada em termos de $\times 10^9/L$.

[0056] A Fig. 12 é um gráfico que representa a porcentagem de pacientes com eventos de sangramento avaliados usando a escala da Organização Mundial da Saúde (OMS).

[0057] A Fig. 13 é uma série de três gráficos que representam a porcentagem de pacientes com eventos de sangramento avaliados usando a escala da ferramenta de avaliação de sangramento específica de ITP (ITP-BAT). Da esquerda para a direita: pontuação da pele >0 , pontuação do órgão >0 e pontuação da mucosa >0 .

[0058] A Fig. 14 representa o projeto do ensaio clínico de Fase 3 descrito no Exemplo 7.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[0059] O que se segue é uma descrição detalhada da invenção.

Definições

[0060] O termo "ITP", como usado nesse documento, se refere a trombocitopenia imune. ITP é um(a) doença ou distúrbio autoimune no qual os IgGs patogênicos destroem as células produtoras de plaquetas (megacariócitos) e as plaquetas sanguíneas circulantes (trombócitos). IgGs patogênicos impulsionam a progressão da doença em uma abordagem multimodal: eles aceleram a depuração das plaquetas, inibem a produção de plaquetas, induzem diretamente a morte das plaquetas e interferem na capacidade das plaquetas de desempenhar sua função de coagulação. O diagnóstico de ITP geralmente é um diagnóstico de exclusão que requer a presença de trombocitopenia (contagem de plaquetas circulantes $<100 \times 10^9/L$) na ausência de outra(o)s causas ou distúrbios que possam estar associada(o)s à trombocitopenia. Os pacientes afetados geralmente apresentam risco de sangramento espontâneo em contagens de plaquetas $<30 \times 10^9/L$, incluindo sangramento com risco de vida em contagens de plaquetas $<10 \times 10^9/L$. A ITP pode ser aguda ou crônica. Em certas modalidades individuais, a ITP pode ser categorizada como ITP recém-diagnosticada, ITP persistente ou ITP crônica. ITP recentemente diagnosticada é ITP dentro de três meses do diagnóstico inicial. ITP persistente é ITP com duração de 3 a 12 meses a partir do diagnóstico. ITP crônica é ITP que dura mais de 12 meses a partir do diagnóstico.

Rodeghiero F *et al.*, *Blood* 113(11): 2386-2393 (2009).

[0061] Como usado nesse documento, a expressão "tratamento de padrão de atendimento" em conexão com ITP se refere a qualquer método de tratamento geralmente reconhecido como sendo eficaz no tratamento de ITP. Em certas modalidades, esse tratamento de padrão de atendimento está de acordo com as diretrizes publicadas por autoridades nacionais ou internacionais, tal como a Sociedade Americana de Hematologia. Em certas modalidades, o "tratamento de padrão de atendimento" envolve uma abordagem esperar para ver, isto é, monitorar parâmetros clínicos e laboratoriais sem intervenção de tratamento, enquanto um indivíduo tem uma contagem de plaquetas $> 30 \times 10^9/L$ e/ou não tem evidência de sangramento. Em certas modalidades, "tratamento de padrão de atendimento" envolve a intervenção de tratamento com um ou mais compostos discutidos nesse documento e/ou esplenectomia. Para tratamento de padrão de atendimento envolvendo intervenção com um ou mais compostos, um ou mais compostos pode(m) ser administrado(s) em uma ou mais ocasião(ões) e, no caso de várias ocasiões, cada composto independentemente em uma base agendada ou uma base conforme necessária.

[0062] A expressão "composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento", como usado nesse documento, significa qualquer composto que é geralmente reconhecido como sendo eficaz no tratamento de ITP. Em 2011, a

Sociedade Americana de Hematologia publicou Diretrizes para o tratamento de ITP. Neunert C *et al.*, *Blood* 117: 4190-4207 (2011). Qualquer composto ou classe de compostos mencionados nessas Diretrizes está dentro da definição de "composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento". Esses incluem, sem limitação, corticosteroides, IVIg, anti-D, rituximabe e agonistas de TPO-R. De forma similar, o Relatório de Consenso Internacional sobre a Investigação e Gestão da Trombocitopenia Imune Primária de 2010 (Provan D *et al.*, *Blood* 115: 168-186 (2010)) fornece exemplos de compostos considerados dentro dessa definição. De acordo com o anterior, um composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento também pode incluir qualquer um ou mais dos agonistas de TPO-R (por exemplo, romiplostim, eltrombopag e avatrombopag), ciclosporina, azatioprina, fostamatinibe, rituximabe e alemtuzumabe. Será entendido que novos compostos serão adicionados a essa definição à medida que a ciência progride.

[0063] Em certas modalidades, um "composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento", como usado nesse documento, exclui qualquer um dos compostos anteriores que é geralmente reconhecido como sendo eficaz no tratamento de ITP, incluindo, por exemplo, qualquer um ou mais de corticosteroides, IVIg, anti-D, agonistas de TPO-R (por exemplo, romiplostim, eltrombopag e avatrombopag),

ciclosporina, azatioprina, fostamatinibe, rituximabe e/ou alemtuzumabe.

[0064] Em certas modalidades, um composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento exclui IVIg. Em certas modalidades, um composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento exclui anti-D. Em certas modalidades, um composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento exclui IVIg e anti-D.

[0065] Como usado nesse documento, os termos "tratar", "tratando" e "tratamento" referem-se a medidas terapêuticas ou preventivas descritas nesse documento. Os métodos de "tratamento" empregam a administração a um indivíduo de uma quantidade eficaz de um agente para prevenir, curar, atrasar, reduzir a gravidade ou melhorar um ou mais de sintomas de um(a) doença ou distúrbio ou doença ou distúrbio recorrente no indivíduo, ou em a fim de prolongar a sobrevivência do indivíduo além do esperado na ausência de tal tratamento.

[0066] Como usado nesse documento, o termo "indivíduo" se refere a um mamífero. Em certas modalidades, um indivíduo é um humano. Em certas modalidades, um indivíduo humano é um ser humano adulto com pelo menos 18 anos de idade. Em certas modalidades, um indivíduo humano tem pelo menos 12 anos de idade, mas menos de 18 anos. Em certas modalidades, um indivíduo humano tem menos de 12 anos de idade. Em certas modalidades, um indivíduo é um primata não

humano.

[0067] Como usado nesse documento, o termo "FcRn" se refere a um receptor Fc neonatal. Em certas modalidades, o FcRn é um FcRn humano (hFcRn). FcRn humano é bem conhecido, incluindo sua sequência de aminoácidos, por exemplo, N° de Acesso do Banco de Gene NP_004098 codificado pelo gene FCGRT como apresentado no N° de Acesso do Banco de Gene NM-004017.

[0068] Como usado nesse documento, o termo "antagonista de FcRn" se refere a qualquer agente que se liga especificamente ao FcRn e inibe a ligação da imunoglobulina ao FcRn. Em certas modalidades, o antagonista de FcRn é um anticorpo IgG de comprimento total (por exemplo, rozanolixizumabe). Em certas modalidades, o antagonista de FcRn é um fragmento de um anticorpo IgG. Em certas modalidades, o antagonista de FcRn é um fragmento Fc de um anticorpo IgG. Em certas modalidades, o antagonista de FcRn é efgartigimod (ARGX-113). Como usado nesse documento, efgartigimod, também conhecido como ARGX-113, é um antagonista de FcRn isolado, em que o antagonista de FcRn consiste em uma região Fc variante que consiste em dois domínios Fc que formam um homodímero, em que a sequência de aminoácidos de cada um dos domínios Fc consiste na SEQ ID NO: 1. Em certas modalidades, o antagonista de FcRn consiste em uma região Fc variante que consiste em dois domínios Fc que formam um homodímero, em

que a sequência de aminoácidos de cada um dos domínios Fc consiste na SEQ ID NO: 2. Em certas modalidades, o antagonista de FcRn consiste em uma região Fc variante que consiste em dois domínios Fc que formam um homodímero, em que a sequência de aminoácidos de cada um dos domínios Fc consiste na SEQ ID NO: 3. Em certas modalidades, o antagonista de FcRn é um affibody específico para FcRn humano ou uma proteína de fusão compreendendo o affibody e um domínio de ligação à albumina (ABD). Em certas modalidades, o affibody específico para FcRn humano tem uma sequência de aminoácidos apresentada como SEQ ID NO: 4.

[0069] Como usado nesse documento, o termo "anticorpo" se refere a moléculas de imunoglobulina compreendendo quatro cadeias polipeptídicas, duas cadeias pesadas (H) e duas cadeias leves (L) interconectadas por ligações dissulfeto, bem como multímeros das mesmas (por exemplo, IgM). Cada cadeia pesada compreende uma região variável da cadeia pesada (abreviada como VH) e uma região constante da cadeia pesada. A região constante da cadeia pesada compreende três domínios, CH1, CH2 e CH3. Cada cadeia leve compreende uma região variável da cadeia leve (abreviada como VL) e uma região constante da cadeia leve. A região constante da cadeia leve compreende um domínio (CL). As regiões VH e VL podem ser adicionalmente subdivididas em regiões de hipervariabilidade, denominadas regiões determinantes de complementaridade (CDRs), intercaladas com

regiões que são mais conservadas, denominadas regiões estruturais (FR).

[0070] Como usado nesse documento, o termo "região Fc" se refere à porção de uma imunoglobulina nativa, por exemplo, IgG, formada pelos domínios Fc de suas duas cadeias pesadas. Uma região Fc nativa é homodimérica.

[0071] Como usado nesse documento, o termo "domínio Fc" se refere geralmente à porção de uma única cadeia pesada de imunoglobulina começando na região de dobradiça logo a montante do sítio de clivagem da papaína e terminando no terminal C do anticorpo. No contexto de efgartigimod (ARGX-113), um domínio Fc tendo uma sequência de aminoácidos apresentada como SEQ ID NO: 1.

[0072] Como usado nesse documento, o termo "posição EU" se refere à posição de aminoácidos na convenção de numeração EU para a região Fc descrita em Edelman, G.M. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci EUA*, 63: 78-85 (1969) e Kabat et al., in "Sequences of Proteins of Immunological Interest," Depart. de Serviços Humanos e de Doença dos EUA, 5ª edição, 1991.

Métodos da invenção

[0073] Em seu aspecto mais amplo, a presente invenção se refere a um método de tratamento de um indivíduo humano diagnosticado com trombocitopenia imune (ITP), o método compreendendo a administração ao indivíduo de uma ou mais doses de um antagonista de FcRn. Em certas modalidades,

o antagonista de FcRn é efgartigimod (ARGX-113). A presente invenção também fornece um antagonista de FcRn para uso em um método de tratamento de trombocitopenia imune (ITP) em um indivíduo, o método compreendendo a administração ao indivíduo de uma ou mais de doses do antagonista de FcRn. Em certas modalidades, o antagonista de FcRn é um antagonista de FcRn (hFcRn) humano.

[0074] Assim, em certas modalidades, a presente invenção se refere a um método de tratamento de um indivíduo humano diagnosticado com trombocitopenia imune (ITP), o método compreendendo a administração ao indivíduo de uma ou mais de doses de um antagonista de FcRn, em que o antagonista de FcRn consiste em uma região Fc variante que consiste em dois domínios Fc que formam um homodímero, em que a sequência de aminoácidos de cada um dos domínios Fc consiste na SEQ ID NO: 1.

[0075] Em certas modalidades, a presente invenção se refere a um método de tratamento de um indivíduo humano diagnosticado com trombocitopenia imune (ITP), o método compreendendo a administração ao indivíduo de uma ou mais de doses de um antagonista de FcRn, em que o antagonista de FcRn consiste em uma região Fc variante consistindo em dois domínios Fc que formam um homodímero, em que a sequência de aminoácidos de cada um dos domínios Fc consiste na SEQ ID NO: 2.

[0076] Em certas modalidades, a presente invenção se

refere a um método de tratamento de um indivíduo humano diagnosticado com trombocitopenia imune (ITP), o método compreendendo a administração ao indivíduo de uma ou mais de doses de um antagonista de FcRn, em que o antagonista de FcRn consiste em uma região Fc variante consistindo em dois domínios Fc que formam um homodímero, em que a sequência de aminoácidos de cada um dos domínios Fc consiste na SEQ ID NO: 3.

[0077] Em certas modalidades, o método compreende a administração ao indivíduo de uma ou mais de doses de um antagonista de FcRn em conjunto com o tratamento de padrão de atendimento para ITP. Neste contexto, em certas modalidades, o tratamento de padrão de atendimento para ITP especificamente pode ter uma abordagem esperar para ver para o tratamento de ITP, ou seja, monitorar o paciente sem administrar ao indivíduo uma ou mais de doses de pelo menos um composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento para ITP. Em certas modalidades, o antagonista de FcRn é efgartigimod (ARGX-113).

[0078] Em certas modalidades, a presente invenção se refere a um método de tratamento de um indivíduo humano diagnosticado com trombocitopenia imune (ITP), o método compreendendo a administração ao indivíduo de uma ou mais de doses de um antagonista de FcRn e uma ou mais de doses de pelo menos um composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento. Em certas modalidades, a presente

invenção se refere a um antagonista de FcRn para uso em um método de tratamento de trombocitopenia imune (ITP) em um indivíduo, em que o método compreende a administração ao indivíduo de uma ou mais de doses do antagonista de FcRn em combinação com pelo menos um composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento para ITP. Em certas modalidades, o antagonista de FcRn é efgartigimod (ARGX-113).

[0079] Em algumas modalidades, os métodos da invenção compreendem a administração do antagonista de FcRn sem a administração simultânea de uma ou mais de doses de pelo menos um composto aprovado para tratamento de padrão de atendimentos para ITP.

[0080] Em algumas modalidades, os métodos da invenção compreendem a administração do antagonista de FcRn e a administração simultânea de um regime de dosagem estável de uma ou mais de doses de pelo menos um composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento para ITP.

[0081] Em algumas modalidades, os métodos da invenção compreendem a administração do antagonista de FcRn e a administração simultânea de um regime de dosagem gradual de uma ou mais de doses de pelo menos um composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento para ITP. Em algumas modalidades, os métodos da invenção compreendem a administração do antagonista de FcRn e a administração simultânea de um regime de dosagem gradual de pelo menos um

composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento para ITP.

[0082] Em algumas modalidades, os métodos da invenção compreendem a administração do antagonista de FcRn e a descontinuação simultânea de um regime de dosagem de uma ou mais de doses de pelo menos um composto aprovado para tratamento de padrão de atendimentos para ITP. Em algumas modalidades, os métodos da invenção compreendem a administração do antagonista de FcRn e a descontinuação simultânea de um regime de dosagem de pelo menos um composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento para ITP.

[0083] Em certas modalidades, o indivíduo sofre de ITP crônica. Em outras modalidades, o indivíduo sofre de ITP persistente. Em ainda outras modalidades, o indivíduo foi recentemente diagnosticado com ITP. O antagonista de FcRn pode ser uma molécula pequena, um anticorpo, um fragmento de anticorpo, um affibody ou um anticorpo de domínio único que se liga especificamente ao FcRn humano (hFcRn). Em certas modalidades, o antagonista de FcRn é um anticorpo ou fragmento de anticorpo que compreende uma ou mais CDRs que se ligam especificamente a hFcRn. Os exemplos incluem anticorpos monoclonais de comprimento total, tais como, rozanolixizumabe (UCB-7665; UCB), DX-2504 (Dyax/Shire), DX-2507 (Dyax/Shire), HL161 (HanAll Biopharma Co., Ltd.), M281 (Momenta Pharmaceuticals), e SYNT001 (Syntimmune); e

fragmentos de anticorpos monoclonais, incluindo FnAb-8 (Universidade de Shanghai Jiao). Ver, por exemplo, WO 2009/131702; WO 2014/019727; WO 2014/204280; WO 2016/123521; WO 2016/183352; e WO 2017/121330. No que se refere a affibodies, ver, por exemplo, Seijsing J et al., *Sci Rep* 8: 5141 (2018). Com relação a anticorpo de domínio únicos, ver, por exemplo, Andersen JT et al., *Sci Rep* 3: 1118 (2013).

[0084] Em uma modalidade preferida, o antagonista de FcRn é uma região Fc humana que foi projetada para modificar sua afinidade para hFcRn. Os exemplos incluem efgartigimod (ARGX-113), que é uma região Fc isolada de um anticorpo IgG1 humano, projetado para afinidade de hFcRn intensificada pelas seguintes mutações: M252Y, S254T, T256E, H433K e N434F (numeração EU). Tomadas em conjunto, essas mutações são as chamadas mutações "Abdeg", que resultam em ligação Fc-FcRn intensificada em pH 6,0 (pH endossômico acidificado) e pH 7,4 (pH extracelular). A mutação Abdeg bloqueia a ligação de IgG circulante a FcRn e acelera a depuração de IgG por meio da degradação lisossomal. Ver, por exemplo, WO 2006/130834 e WO 2015/100289.

[0085] Em certas modalidades, o antagonista de FcRn consiste em uma região Fc variante que consiste em dois domínios Fc que formam um homodímero, em que a sequência de aminoácidos de cada um dos domínios Fc consiste na SEQ ID

NO: 1.

[0086] Em certas modalidades, o antagonista de FcRn consiste em uma região Fc variante que consiste em dois domínios Fc que formam um homodímero, em que a sequência de aminoácidos de cada um dos domínios Fc consiste na SEQ ID NO: 2.

[0087] Em certas modalidades, o antagonista de FcRn consiste em uma região Fc variante que consiste em dois domínios Fc que formam um homodímero, em que a sequência de aminoácidos de cada um dos domínios Fc consiste na SEQ ID NO: 3.

[0088] Dado o papel essencial do receptor FcRn na homeostase de IgG, a inibição dessa função FcRn, como alcançada pelo efgartigimod, leva à rápida degradação de IgGs endógenos, que se espera incluir autoanticorpos em doenças autoimunes induzidas por IgG. Esse conceito foi validado em vários modelos de doença de murino, juntamente com estudos farmacocinéticos/farmacodinâmicos (PK/PD) em macacos cynomolgus. Challa DK *et al.*, *MAbs*. 5 (5): 655-9 (2013). Ver também US 2015/0218239.

[0089] Em modelos de doença *in vivo* de murino para artrite reumatoide e esclerose múltipla, uma clara melhora na pontuação da doença foi observada após o tratamento com uma molécula equipada com Abdeg. Essa melhora foi acompanhada pela redução sistêmica dos níveis de autoanticorpos. Patel DA *et al.*, *J Immunol*. 187: 1015-22

(2011).

[0090] Os estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos (PD) em macacos cynomolgus confirmaram as propriedades de eliminação de anticorpos de efgartigimod em um modelo animal relevante. Uma única infusão de efgartigimod resultou em uma diminuição da IgG endógena em até 55%, sem alterar as concentrações de albumina sérica, bem como os níveis de IgM ou IgA. Esse efeito PD foi provado ser mais potente do que IVIg, que é considerado uma terapia de SoC em ITP, na rapidez de início e na profundidade do efeito PD. A administração repetida pode melhorar o efeito PD até uma redução máxima de IgG de 75%.

[0091] Como mencionado acima, efgartigimod é uma região Fc variante que consiste em dois domínios Fc que formam um homodímero, em que a sequência de aminoácidos de cada um dos domínios Fc é apresentada como SEQ ID NO: 1.

DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV
DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK
AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV
LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVSMHEALKFHYTQKSLSLSPG (SEQ ID
NO: 1)

[0092] Em certas modalidades, os domínios Fc da região Fc variante de efgartigimod compreendem um glicano ligado a N tendo um GlcNAc bissetor (N-acetilglucosamina) na posição EU 297 dos domínios Fc.

[0093] Uma região Fc variante intimamente relacionada

consiste em dois domínios Fc que formam um homodímero, em que a sequência de aminoácidos de cada um dos domínios Fc é apresentada como SEQ ID NO: 2.

DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV
DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK
AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV
LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID
NO: 2)

[0094] Outra região Fc variante intimamente relacionada consiste em dois domínios Fc que formam um homodímero, em que a sequência de aminoácidos de cada um dos domínios Fc é apresentada como SEQ ID NO: 3.

DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV
DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK
AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV
LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPDNLWN (SEQ
ID NO: 3)

[0095] É usual relatar a dosagem de compostos farmacêuticamente ativos em termos de peso do composto, por exemplo em mg, administrado por kg de peso corporal do indivíduo humano. Os antagonistas de hFcRn disponíveis abrangem uma ampla faixa de pesos moleculares. Por exemplo, o peso molecular de rozanolixizumabe é de cerca de 150 kDa; o de efgartigimod é de cerca de 54 kDa. O mecanismo de ação está no nível molecular, tornando mais significativo expressar a dosagem como nanomoles por kg de peso corporal

(nmol/kg). Em qualquer caso, a pessoa habilitada pode facilmente converter nmol/kg, como usado nesse documento, em mg/kg, se desejado.

[0096] Em certas modalidades, o antagonista de hFcRn é administrado em uma ou mais de doses de cerca de 10 nmol/kg a cerca de 1000 nmol/kg. Em geral, o clínico visa selecionar a dose mais alta possível que não exponha indevidamente o indivíduo aos efeitos colaterais. Verificou-se que o rozanolixizumabe é, de preferência, administrado em doses na faixa de cerca de 20 nmol/kg a cerca de 50 nmol/kg (isto é, cerca de 3 mg/kg a cerca de 7,5 mg/kg). Verificou-se que Efgartigimod tem um bom perfil de segurança e pode ser administrado a indivíduos humanos em doses que variam de cerca de 50 nmol/kg a cerca de 300 nmol/kg (ou seja, cerca de 2,7 mg/kg a cerca de 16,2 mg/kg), de preferência de cerca de 90 nmol/kg a cerca de 200 nmol/kg (isto é, cerca de 4,9 mg/kg a cerca de 10,8 mg/kg).

[0097] Em certas modalidades, o indivíduo recentemente diagnosticou ITP. Em certas modalidades, o indivíduo tem ITP persistente. Em certas modalidades, o indivíduo tem ITP crônica.

[0098] Em certas modalidades, o indivíduo tem uma contagem de plaquetas de $<100 \times 10^9/L$ antes do tratamento de acordo com um método da invenção. Em certas modalidades, o indivíduo tem uma contagem de plaquetas $\leq 50 \times 10^9/L$

antes do tratamento de acordo com um método da invenção. Em certas modalidades, o indivíduo tem uma contagem de plaquetas $\leq 30 \times 10^9/L$ antes do tratamento de acordo com um método da invenção. Em certas modalidades, o indivíduo tem uma contagem de plaquetas $\leq 20 \times 10^9/L$ antes do tratamento de acordo com um método da invenção. Em certas modalidades, o indivíduo tem uma contagem de plaquetas $\leq 10 \times 10^9/L$ antes do tratamento de acordo com um método da invenção.

[0099] Em certas modalidades, o indivíduo tem uma contagem de plaquetas de $< 100 \times 10^9/L$ em tratamento de padrão de atendimento com pelo menos um composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento para ITP antes do tratamento de acordo com um método da invenção. Em certas modalidades, o indivíduo tem uma contagem de plaquetas $\leq 50 \times 10^9/L$ em tratamento de padrão de atendimento com pelo menos um composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento para ITP antes do tratamento de acordo com um método da invenção. Em certas modalidades, o indivíduo tem uma contagem de plaquetas $\leq 30 \times 10^9/L$ em tratamento de padrão de atendimento com pelo menos um composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento para ITP antes do tratamento de acordo com um método da invenção. Em certas modalidades, o indivíduo tem uma contagem de plaquetas $\leq 20 \times 10^9/L$ em tratamento de padrão de atendimento com pelo menos um composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento para ITP antes do tratamento de acordo com um

método da invenção. Em certas modalidades, o indivíduo tem uma contagem de plaquetas $\leq 10 \times 10^9/L$ em tratamento de padrão de atendimento com pelo menos um composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento para ITP antes do tratamento de acordo com um método da invenção.

[00100] Em algumas modalidades, um indivíduo a ser tratado de acordo com um método da invenção tem ITP sem evidência clínica de sangramento. Em algumas modalidades, um indivíduo a ser tratado de acordo com um método da invenção tem ITP sem evidência clínica de sangramento.

[00101] De acordo com certas modalidades da presente invenção, a um indivíduo humano é administrada uma quantidade eficaz do antagonista de hFcRn sozinho, isto é, não em conjunto com a administração de qualquer composto ou compostos aprovados para tratamento de padrão de atendimento para ITP. Por exemplo, um indivíduo tendo ITP com uma contagem de plaquetas $> 30 \times 10^9/L$ e/ou sem evidência de sangramento pode receber uma quantidade eficaz do antagonista de hFcRn para tratar a ITP. De acordo com essas modalidades, o método compreende a administração ao indivíduo de uma ou mais de doses de um antagonista de FcRn humano (hFcRn), enquanto em tratamento de padrão de atendimento aprovado espera para ver para ITP. Em certas modalidades, o antagonista de FcRn é efgartigimod (ARGX-113).

[00102] De acordo com certas outras modalidades da

presente invenção, o indivíduo humano é administrado com pelo menos um composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento para ITP, além do antagonista de hFcRn. O antagonista de hFcRn e o pelo menos um composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento, podem ser administrados em conjunto ou separadamente. Eles podem ser administrados juntos no tempo, ou suas administrações podem ser escalonadas. Quando são administrados separadamente, em certas modalidades, o antagonista de hFcRn é administrado antes do(s) composto ou compostos aprovado(s) para tratamento de padrão de atendimento para ITP. Quando são administrados separadamente, em certas modalidades, o composto ou compostos aprovado(s) para tratamento de padrão de atendimento para ITP é ou são administrados antes do antagonista de hFcRn. O antagonista de hFcRn e o pelo menos um composto, aprovado para tratamento de padrão de atendimento, podem ser administrados pela mesma via ou por diferentes vias de administração.

[00103] Em certas modalidades, um composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento para ITP pode compreender um corticosteroide, tal como prednisona oral ou intravenosa, metilprednisona, dexametasona e combinações dos mesmos. Em certas modalidades, um composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento para ITP pode consistir em um corticosteroide, tais como, prednisona oral ou intravenosa, metilprednisona, dexametasona e combinações

dos mesmos. Em certas modalidades, um composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento para ITP pode excluir um corticosteroide, tais como, prednisona oral ou intravenosa, metilprednisona, dexametasona e combinações dos mesmos.

[00104] Em certas modalidades, um composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento para ITP pode compreender IVIg ou anti-D. Em certas modalidades, um composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento para ITP pode consistir em IVIg. Em certas modalidades, um composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento para ITP pode consistir em anti-D. Em certas modalidades, um composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento para ITP pode excluir IVIg. Em certas modalidades, um composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento para ITP pode excluir anti-D. Em certas modalidades, um composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento para ITP pode excluir IVIg e anti-D.

[00105] Em certas modalidades, um composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento para ITP pode compreender ciclosporina. Em certas modalidades, um composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento para ITP pode consistir em ciclosporina. Em certas modalidades, um composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento para ITP pode excluir ciclosporina.

[00106] Em certas modalidades, um composto aprovado

para tratamento de padrão de atendimento para ITP pode compreender dapsona. Em certas modalidades, um composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento para ITP pode consistir em dapsona. Em certas modalidades, um composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento para ITP pode excluir a dapsona.

[00107] Em certas modalidades, um composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento para ITP pode compreender azatioprina. Em certas modalidades, um composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento para ITP pode consistir em azatioprina. Em certas modalidades, um composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento para ITP pode excluir azatioprina.

[00108] Em certas modalidades, um composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento para ITP pode compreender rituximabe. Em certas modalidades, um composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento para ITP pode consistir em rituximabe. Em certas modalidades, um composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento para ITP pode excluir rituximabe.

[00109] Em certas modalidades, um composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento para ITP pode compreender alemtuzumabe. Em certas modalidades, um composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento para ITP pode consistir em alemtuzumabe. Em certas modalidades, um composto aprovado para tratamento de padrão

de atendimento para ITP pode excluir alemtuzumabe.

[00110] Em certas modalidades, um composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento para ITP pode compreender fostamatinibe. Em certas modalidades, um composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento para ITP pode consistir em fostamatinibe. Em certas modalidades, um composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento para ITP pode excluir fostamatinibe.

[00111] Em certas modalidades, um composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento para ITP pode compreender um ou mais de agonistas de TPO-R, por exemplo, romiplostim, eltrombopag e avatrombopag. Em certas modalidades, um composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento para ITP pode consistir em um ou mais agonistas de TPO-R, por exemplo, romiplostim, eltrombopag e avatrombopag. Em certas modalidades, um composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento para ITP pode excluir um ou mais de agonistas de TPO-R, por exemplo, romiplostim, eltrombopag e avatrombopag.

[00112] Em certas modalidades, o pelo menos um composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento para ITP consiste em um único composto. Em certas modalidades, o pelo menos um composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento para ITP consiste em dois compostos, da mesma classe ou de classes diferentes. Em certas modalidades, o pelo menos um composto aprovado para

tratamento de padrão de atendimento para ITP consiste em três compostos, de uma, duas ou três classes. Em certas modalidades, o pelo menos um composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento para ITP consiste em quatro ou mais compostos, de uma, duas, três ou quatro ou mais classes.

[00113] Classes exemplificativas de compostos aprovados para tratamento de padrão de atendimento para ITP incluem (i) agentes amplamente imunossupressores, tais como, corticosteroides, ciclosporina e azatioprina; (ii) preparações de imunoglobulina de ocorrência natural, tais como IVIg e anti-D; (iii) anticorpos monoclonais específicos do antígeno, tais como rituximabe e alemtuzumabe; (iv) agonistas de TPO-R, tais como eltrombopag, romiplostim e avatrombopag; e (v) inibidores de pequenas moléculas de tirosina quinase do baço (Syk), tal como fostamatinibe (Tavalisse). Rozanolixizumabe está atualmente em ensaios clínicos para ITP em humanos adultos.

[00114] Por exemplo, em certas modalidades, o método compreende a administração ao indivíduo de uma ou mais de doses de um antagonista de hFcRn e uma ou mais de doses de um corticosteroide.

[00115] Como outro exemplo, em certas modalidades, o método compreende a administração ao indivíduo de uma ou mais de doses de um antagonista de hFcRn, uma ou mais de doses de um corticosteroide e uma ou mais de doses de um

agonista de TPO-R.

[00116] Em modalidades que exigem mais do que um único composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento para ITP, os dois ou mais compostos aprovados para tratamento de padrão de atendimento para ITP podem ser administrados no mesmo esquema ou em esquemas diferentes. Além disso, em modalidades que exigem mais do que um único composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento para ITP, os dois ou mais compostos aprovados para tratamento de padrão de atendimento para ITP podem ser administrados independentemente no mesmo esquema ou em esquemas diferentes daquele do antagonista de FcRn. Além disso, em modalidades que exigem mais do que um único composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento para ITP, os dois ou mais compostos aprovados para tratamento de padrão de atendimento para ITP podem ser administrados independentemente em suas quantidades originais ou diferentes (por exemplo, quantidades reduzidas), e em esquemas iguais ou diferentes daquele do antagonista de FcRn.

[00117] Será entendido que algumas dessas combinações podem ser mais eficazes do que outras. Por exemplo, acredita-se que os corticosteroides diminuem a produção de autoanticorpos, o que complementa a ação do antagonista de hFcRn de eliminar os autoanticorpos do corpo do paciente. De acordo com a presente invenção, a combinação de

corticosteroides e antagonista de hFcRn foi de fato considerada benéfica.

[00118] Por outro lado, acredita-se que os mecanismos de IVIg e do antagonista de hFcRn sejam semelhantes na medida em que ambos se ligam a FcRn e atuam como inibidores competitivos da reciclagem de IgG mediada por FcRn. O efeito da IVIg pode ser comprometido pelo do antagonista hFcRn, esse último sendo mais eficiente.

[00119] A administração combinada de acordo com o método da presente invenção pode assumir qualquer uma de uma variedade de formas. Em uma modalidade, um indivíduo humano diagnosticado com ITP inicialmente recebe tratamento de padrão de atendimento compreendendo a administração de pelo menos um composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento para ITP. Se este tratamento não aumentar, ou não elevar suficientemente, a contagem de plaquetas do paciente, a administração de um antagonista de hFcRn é iniciada. Nesse momento, a administração de pelo menos um composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento para ITP pode ser interrompida. Alternativamente, nesse momento a administração de pelo menos um composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento para ITP pode ser continuada, mas a uma taxa de administração reduzida (isto é, quantidade e/ou frequência reduzida(s)). Em ainda outra modalidade, nesse momento, a administração de pelo menos um composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento

para ITP pode continuar inalterada enquanto o paciente recebe o antagonista de hFcRn.

[00120] Em certas modalidades, o antagonista de FcRn é administrado periodicamente de uma maneira contínua, por exemplo, uma ou mais doses pode(m) ser administrada(s) a cada duas, três, quatro, cinco, seis, sete ou oito ou mais semanas. O tempo entre essas administrações repetidas pode ser definido por agendamento ou monitorando parâmetros clínicos e/ou laboratoriais, tais como, presença ou ausência de sangramento e/ou contagem de plaquetas caindo a, ou abaixo de, um nível de limiar especificado, por exemplo, $10 \times 10^9/L$, $15 \times 10^9/L$, $20 \times 10^9/L$, $25 \times 10^9/L$ ou $30 \times 10^9/L$.

[00121] Em certas modalidades, uma ou mais doses do antagonista de FcRn é(são) administrada(s) a cada duas semanas. Em certas modalidades, uma ou mais doses do antagonista de FcRn é(são) administrada(s) a cada três semanas. Em certas modalidades, uma ou mais doses do antagonista de FcRn é(são) administrada(s) a cada quatro semanas. Em certas modalidades, uma ou mais doses do antagonista de FcRn é(são) administrada(s) a cada cinco semanas. Em certas modalidades, uma ou mais doses do antagonista de FcRn é(são) administrada(s) a cada seis semanas. Em certas modalidades, uma ou mais doses do antagonista de FcRn é(são) administrada(s) a cada sete semanas. Em certas modalidades, uma ou mais doses do

antagonista de FcRn é(são) administrada(s) a cada oito ou mais semanas.

[00122] Em certas modalidades, uma ou mais doses do antagonista de FcRn é(são) administrada(s) a cada duas semanas após completar um período de tratamento inicial compreendendo quatro administrações do antagonista de FcRn ao longo de três semanas. Em certas modalidades, uma ou mais doses do antagonista de FcRn é(são) administrada(s) a cada três semanas após completar um período de tratamento inicial compreendendo quatro administrações do antagonista de FcRn ao longo de três semanas. Em certas modalidades, uma ou mais doses do antagonista de FcRn é(são) administrada(s) a cada quatro semanas após completar um período de tratamento inicial compreendendo quatro administrações do antagonista de FcRn ao longo de três semanas. Em certas modalidades, uma ou mais doses do antagonista de FcRn é(são) administrada(s) a cada cinco semanas após completar um período de tratamento inicial compreendendo quatro administrações do antagonista de FcRn ao longo de três semanas. Em certas modalidades, uma ou mais doses do antagonista de FcRn é(são) administrada(s) a cada seis semanas após completar um período de tratamento inicial compreendendo quatro administrações do antagonista de FcRn ao longo de três semanas. Em certas modalidades, uma ou mais doses do antagonista de FcRn é(são) administrada(s) a cada sete semanas após completar um

período de tratamento inicial compreendendo quatro administrações do antagonista de FcRn ao longo de três semanas. Em certas modalidades, uma ou mais doses do antagonista de FcRn é(são) administrada(s) a cada oito ou mais semanas após completar um período de tratamento inicial compreendendo quatro administrações do antagonista de FcRn ao longo de três semanas.

[00123] Em certas modalidades, as administrações do antagonista de hFcRn e de pelo menos um composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento para ITP podem ser contemporâneas ou escalonadas. Alternativamente, a administração de pelo menos um composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento para ITP pode ser reduzida após o início da administração do antagonista de hFcRn. Outras permutações serão evidentes para a pessoa habilitada. Em geral, a contagem de plaquetas do paciente será monitorada, permitindo que o regime de tratamento seja personalizado.

[00124] Verificou-se que a administração combinada de um antagonista de hFcRn e um agonista de TPO-R, de acordo com a presente invenção, é eficaz no aumento da contagem de plaquetas em indivíduos humanos diagnosticados com ITP. Sem querer se limitar à teoria, os presentes inventores acreditam que isso se deva ao fato de os modos de ação desses agentes serem totalmente diferentes.

[00125] O antagonista de FcRn pode ser administrado por

qualquer via ou por vias de administração adequada(s). Em certas modalidades, o antagonista de FcRn é administrado por via intravenosa. Em certas modalidades, o antagonista de FcRn é administrado por via intraperitoneal. Em certas modalidades, o antagonista de FcRn é administrado por via subcutânea.

[00126] Por exemplo, efgartigimod (ARGX-113) pode ser administrado por qualquer via ou por vias de administração adequada(s). Em certas modalidades, o antagonista de FcRn é administrado por via intravenosa. Em certas modalidades, o antagonista de FcRn é administrado por via intraperitoneal. Em certas modalidades, o antagonista de FcRn é administrado por via subcutânea.

[00127] Para administração subcutânea, em certas modalidades, o antagonista de FcRn é uma formulação aquosa compreendendo cerca de 100-200 mg/mL de efgartigimod (ARGX-113) em histidina/histidina HCl 20 mM, sacarose 60 mM, NaCl 100 mM e polissorbato 20 ou polissorbato 80 0,02%-0,04% (p/v), pH 6,0, em que ARGX-113 é um antagonista de FcRn isolado que consiste em uma região Fc variante, em que a referida região Fc variante consiste em dois domínios Fc que formam um homodímero, em que a sequência de aminoácidos de cada um dos domínios Fc consiste na SEQ ID NO: 1.

[00128] Para administração subcutânea, em certas modalidades, o antagonista de FcRn é uma formulação aquosa compreendendo 150 mg/mL de efgartigimod (ARGX-113) em

histidina/histidina HCl 20 mM, sacarose 60 mM, NaCl 100 mM e polissorbato a 0,04% (p/v) 20, pH 6,0.

[00129] Para administração subcutânea, em certas modalidades, o antagonista de FcRn é uma formulação aquosa compreendendo 175 mg/mL de efgartigimod (ARGX-113) em histidina/histidina HCl 20 mM, sacarose 60 mM, NaCl 100 mM e polissorbato 20 a 0,04% (p/v), pH 6,0.

[00130] Para administração subcutânea, em certas modalidades, o antagonista de FcRn é uma formulação aquosa compreendendo água, 200 mg/mL de efgartigimod (ARGX-113) em histidina/histidina HCl 20 mM, sacarose 60 mM, NaCl 100 mM e polissorbato 20 a 0,04% (p/v), pH 6,0.

[00131] Para administração subcutânea, em certas modalidades, o antagonista de FcRn é uma formulação aquosa compreendendo cerca de 100-200 mg/mL de efgartigimod (ARGX-113) em histidina/histidina HCl 20 mM, sacarose 60 mM, NaCl 100 mM, L-metionina 10 mM, e polissorbato 20 ou polissorbato 80 a 0,02%-0,04% (p/v), pH 6,0.

[00132] Para administração subcutânea, em certas modalidades, o antagonista de FcRn é uma formulação aquosa compreendendo 165 mg/mL de efgartigimod (ARGX-113) em histidina/histidina HCl 20 mM, sacarose 60 mM, NaCl 100 mM, L-metionina 10 mM e polissorbato 20 a 0,04% (p/v), pH 6,0.

[00133] Para administração subcutânea, em certas modalidades, o antagonista de FcRn é uma formulação aquosa compreendendo 175 mg/mL de efgartigimod (ARGX-113) em

histidina/histidina HCl 20 mM, sacarose 60 mM, NaCl 100 mM, L-metionina 10 mM e polissorbato 20 a 0,03% (p/v), pH 6,0.

[00134] Para administração subcutânea, em certas modalidades, o antagonista de FcRn é uma formulação aquosa compreendendo 200 mg/mL de efgartigimod (ARGX-113) em histidina/histidina HCl 20 mM, sacarose 60 mM, NaCl 100 mM, L-metionina 10 mM e polissorbato 20 a 0,03% (p/v), pH 6,0.

[00135] Para administração subcutânea, em certas modalidades, o antagonista de FcRn é uma formulação aquosa compreendendo cerca de 100-200 mg/mL de efgartigimod (ARGX-113) em histidina/histidina HCl 50 mM, sacarose 60 mM, arginina HCl 100 mM e polissorbato 20 ou polissorbato 80 a 0,02% -0,04 % (p/v), pH 6,0.

[00136] Para administração subcutânea, em certas modalidades, o antagonista de FcRn é uma formulação aquosa compreendendo cerca de 100-200 mg/mL de efgartigimod (ARGX-113) em histidina/histidina HCl 20 mM, sacarose 60 mM, arginina HCl 100 mM, L-metionina 10 mM e polissorbato 20 ou polissorbato 80 a 0,02% -0,04% (p/v), pH 6,0.

[00137] Para administração subcutânea, em certas modalidades, o antagonista de FcRn é uma formulação aquosa compreendendo 175 mg/mL de efgartigimod (ARGX-113) em histidina/histidina HCl 20 mM, sacarose 60 mM, arginina HCl 100 mM, L-metionina 10 mM e polissorbato 20 a 0,03 % (p/v), pH 6,0.

[00138] Para administração subcutânea, em certas

modalidades, o antagonista de FcRn é uma formulação aquosa compreendendo 200 mg/mL de efgartigimod (ARGX-113) em histidina/histidina HCl 20 mM, sacarose 60 mM, arginina HCl 100 mM, L-metionina 10 mM e polissorbato 20 a 0,03 % (p/v), pH 6,0.

[00139] Acredita-se que os autoanticorpos antiplaquetários afetam negativamente a contagem de plaquetas de pelo menos duas maneiras. Houwerzijl EJ, *Blood* 103: 500-506 (2004); Kuter DJ *et al.*, *Hematol Oncol Clin North Am* 23: 1193-1211 (2009). Acredita-se que esses anticorpos se liguem a megacariócitos, o que leva à sua apoptose. Como resultado, há menos megacariócitos capazes de produzir plaquetas. Em um segundo modo de ação, esses autoanticorpos se ligam às plaquetas recém-formadas. Essas plaquetas pintadas com autoanticorpos são removidas pelo baço. Os níveis plasmáticos de TPO são regulados pela ligação de TPO às plaquetas circulantes, o que resulta em sua remoção da circulação e subsequente degradação. Stasi R *et al.*, *Blood Rev* 24(4-5): 179-90 (2010). Como resultado, os autoanticorpos causam uma deficiência de TPO.

[00140] Ao remover autoanticorpos da circulação, o antagonista de hFcRn aumenta a TPO disponível. O agonista de TPO-R torna a TPO disponível mais eficaz. Assim, a administração do antagonista de hFcRn reforça ou amplifica o efeito do agonista de TPO-R e vice-versa.

[00141] Por conseguinte, em certas modalidades, o

método de tratamento compreende a administração de um agonista de TPO-R e um antagonista de hFcRn. Nessa altura, os agonistas de TPO-R preferidos são eltrombopag, romiplostim e avatrombopag.

[00142] Eltrombopag (por exemplo, PROMACTA®, Novartis) é uma molécula pequena (PM ca. 442 Da), e acredita-se que sua farmacocinética não seja afetada pela coadministração do antagonista de hFcRn.

[00143] Similar a eltrombopag, avatrombopag (por exemplo, DOPTELET®, Dova Pharmaceuticals) é uma molécula pequena (PM ca. 650 Da), e acredita-se que sua farmacocinética não seja afetada pela coadministração do antagonista de hFcRn.

[00144] Romiplostim (por exemplo, NPLATE®, Amgen) é uma molécula de fusão que compreende um domínio Fc para meia-vida melhorada. O efeito do domínio Fc é neutralizado pelo antagonista de hFcRn. Para a coadministração com um antagonista de hFcRn, a molécula de romiplostim pode ser modificada pela, por exemplo, não incluindo a, porção do domínio Fc e retendo a porção de ligação de TPO-R. Isso resulta em uma molécula menor que é mais fácil de fabricar e administrar.

EXEMPLOS

Exemplo 1: Estudo de toxicidade de dose única de ARGX-113 em macacos Cynomolgus

[00145] ARGX-113 foi administrado por uma infusão IV de

2 horas em macacos cynomolgus em quatro níveis de dose (10, 30, 50 e 100 mg/kg de peso corporal [p.c.]) e controles. Nenhum sinal relacionado a ARGX-113 de intolerância local foi observado em qualquer um dos níveis de dose testados. Nenhum efeito relacionado com ARGX-113 foi observado no(a)(s) comportamento, peso corporal, consumo de alimentos, parâmetros eletrocardiográficos, funções circulatórias, parâmetros hematológicos, tipagem de linfócitos, parâmetros urinários, funções oftalmológicas e auditivas e pesos de órgãos de qualquer um dos animais em qualquer nível de dose. Além disso, nenhuma alteração macroscópica ou microscópica de órgão sistêmico foi observada em qualquer um dos animais examinados, em particular nenhuma alteração histopatológica foi observada em fígados de macacos em qualquer nível de dosagem testado.

[00146] A administração de ARGX-113 resultou em alterações significativas nos parâmetros bioquímicos, que foram considerados de natureza não adversa. Uma diminuição nas concentrações séricas de γ -globulinas foi observada em todos os grupos tratados com ARGX-113. Como ARGX-113 intensifica a depuração de anticorpos ao se ligar ao receptor FcRn, uma redução das imunoglobulinas gerais (fração de γ -globulina) não foi considerada um efeito adverso e deve ser considerada relacionada ao mecanismo de ação de ARGX-113. Consequentemente, a redução na γ -globulina resultou em uma diminuição das globulinas totais

do isotipo IgG e um aumento nas razões albumina/globulina. No entanto, essas diminuições não foram observadas para os níveis de IgM, IgA ou albumina em comparação com o grupo de controle.

[00147] Com base nessas observações, o Nível de efeito adverso sem observação (NOAEL) de ARGX-113 foi de 100 mg/kg de p.c..

Exemplo 2: Estudo de Toxicidade de Dose Repetida de ARGX-113 em macacos Cynomolgus

[00148] No estudo de toxicologia de dose repetida de um mês em macacos cynomolgus, ARGX-113 foi administrado em 3 níveis de dose (3, 30 e 100 mg/kg). Dez animais, 5 macacos machos e 5 fêmeas de cynomolgus, foram tratados em cada nível de dose e receberam infusões IV a cada 48 horas com ARGX-113 para um total de 15 infusões. ARGX-113 foi bem tolerado em todas as doses por todos os animais, como determinado pelo(a)(s) sinais clínicos, peso corporal, exame macroscópico, histopatologia, consumo de alimentos e parâmetros hematológicos e bioquímicos séricos. Nenhuma alteração macroscópica relacionada ao ARGX-113 foi observada. O exame histopatológico revelou alterações hepáticas nas doses de 100 mg/kg de ARGX-113. As alterações hepáticas incluíram alterações citoplasmáticas e degeneração, e infiltrados celulares inflamatórios mistos difusos. Não houve patologia hepática em animais no grupo de dose de 100 mg/kg no final da fase de recuperação sem

tratamento. Nenhuma mudança aparente relacionada a ARGX-113 foi observada para os grupos de dose de 3 mg/kg ou 30 mg/kg.

[00149] O NOAEL nesse estudo foi, portanto, considerado 30 mg/kg.

[00150] No estudo de toxicidade crônica de 26 semanas em macacos cynomolgus, ARGX-113 foi administrado por repetidas infusões I.V. de 30 min a 24 macacos machos e 24 fêmeas cynomolgus. A reversibilidade de qualquer efeito foi avaliada após um período de recuperação de pelo menos 8 semanas. ARGX-113 ou veículo foi administrado uma vez por semana durante 26 semanas em doses de 0 (veículo), 10, 30 e 100 mg/kg.

[00151] Não houve efeitos do ARGX-113 nos sinais clínicos, peso corporal, consumo de alimentos, ECGs, funções circulatórias, coagulação, estado urinário, funções oftalmológicas e auditivas, pesos relativos e absolutos dos órgãos e razão mieloide/eritroide em qualquer nível de dose do estudo. Nenhum animal morreu prematuramente durante o estudo.

[00152] Nenhum sinal relacionado a ARGX-113 de intolerância local foi relatado para qualquer um dos animais tratados.

[00153] A administração de ARGX-113 resultou em alterações significativas nos parâmetros bioquímicos, que foram considerados de natureza não adversa, seguindo um

raciocínio similar ao descrito para estudos de toxicidade anteriores.

[00154] A tipagem de linfócitos não revelou alteração relacionada a ARGX-113 na composição ou grau de ativação dos subconjuntos de células investigadas (células NK, células T auxiliares, células T auxiliares ativadas, células T citotóxicas, células T citotóxicas ativadas, células T imaturas e células B). Não foram observadas alterações relacionadas a ARGX-113 nos parâmetros hematológicos.

[00155] Nenhuma alteração macroscópica ou microscópica adversa relacionada ao item de teste foi relatada para qualquer um dos animais examinados.

[00156] A partir dessas observações, o NOAEL de ARGX-113 foi de 100 mg/kg administrado uma vez por semana por infusão IV de 30 minutos.

Exemplo 3: Estudo de Toxicidade de Dose Repetida de ARGX-113 em Ratos

[00157] No estudo de toxicologia de dose repetida de um mês em ratos, ARGX-113 foi administrado em 3 níveis de dose (10, 30 e 100 mg/kg). Vinte animais, dez machos e dez fêmeas, foram tratados em cada nível de dose e receberam injeção IV a cada 48 horas com ARGX-113 para um total de 15 infusões. ARGX-113 foi bem tolerado em todas as doses por todos os animais, como determinado pelos sinais clínicos, peso corporal, exame macroscópico, histopatologia, consumo

de alimentos e parâmetros hematológicos e bioquímicos séricos. Nenhuma alteração macroscópica relacionada a ARGX-113 foi observada. O exame histopatológico revelou lesão histopatológica relacionada ao item de teste no fígado com doses de 100 mg/kg de ARGX-113 em alguns animais. Essa lesão consistia em hipertrofia/hiperplasia de células de Kupffer observada em ambos os sexos do grupo tratado com 100 mg/kg de ARGX-113. Não houve patologia hepática em animais no grupo de dose de 100 mg/kg no final da fase de recuperação sem tratamento. Nenhuma mudança aparente relacionada a ARGX-113 foi observada para os grupos de dose de 10 mg/kg ou 30 mg/kg.

[00158] O NOAEL nesse estudo foi, portanto, considerado 30 mg/kg.

Exemplo 4: Ensaio clínico de escalonamento de dose de fase 1 de Efgartigimod em humanos saudáveis

[00159] Em um estudo de escalonamento de dose de Fase 1 em humanos saudáveis, após administração IV única de efgartigimod (ARGX-113) em doses de 0,2; 2,0; 10; 25 e 50 mg/kg, a C_{max} de efgartigimod aumentou mais do que proporcionalmente à dose entre 0,2 e 10 mg/kg (com um aumento de 115 vezes para um aumento de dose de 50 vezes) e, em seguida, totalmente proporcionalmente à dose acima de 10 a 50 mg/kg (com um aumento de 5,6 vezes, para um aumento de dose de 5 vezes). A AUC_{0-96h} de efgartigimod aumentou mais do que proporcionalmente à dose entre 0,2 e 2,0 mg/kg

(com um aumento de 16,6 vezes para um aumento de 10 vezes na dose). AUC_{0-96h} e $AUC_{0-\infty}$ aumentaram proporcionalmente à dose total acima de 2,0 a 50 mg/kg (com um aumento de 23,5 e 25,1 vezes, respectivamente, para um aumento de dose de 25 vezes).

[00160] Em todas as coortes, o tempo médio para atingir C_{max} foi de 2,0 h (ou seja, o final da infusão). A meia-vida do efgartigimod foi de cerca de 85,1 h a 104 h em 2,0 a 50 mg/kg e cerca de 140 h no grupo de dose de 0,2 mg/kg (no entanto, muito provavelmente a fase terminal ainda não foi atingida).

[00161] Efgartigimod não foi quantificável na urina durante o período de 0-72 horas após a administração IV única de efgartigimod em doses de 0,2 e 2,0 mg/kg. Nos níveis de dose testados mais elevados, a excreção de efgartigimod na urina foi muito baixa (<0,1%) e rápida (de 55 a 100% nas primeiras 12 horas).

[00162] Na fase de dose múltipla ascendente do estudo, a farmacocinética (PK) do efgartigimod após a primeira administração em todos os grupos de tratamento foi consistente com o que foi observado na fase de dose única ascendente do estudo.

[00163] No geral, não foi observado acúmulo de efgartigimod após a administração de q4d por 21 dias e a administração de q7d por 22 dias, com valores médios geométricos da razão de acúmulo (R_{ac}) variando de 0,814 a

1,26. Os perfis de PK após o último dia de dosagem (isto é, após múltiplas administrações) foram similares aos de após a primeira dose.

[00164] Após uma administração única de efgartigimod, foi observada uma redução do nível de IgG total no soro em todos os grupos de dose em comparação com os indivíduos que receberam placebo, exceto na dose mais baixa (0,2 mg/kg). A elevação máxima média (E_{max}) foi mais elevada (de 53,1 para 62,8%) quando o efgartigimod foi administrado em doses maiores que 10 a 50 mg/kg. Um efeito de dose/resposta ocorreu, não apenas no nível da redução observada, mas também na duração do efeito de redução, cobrindo 96 h a 336 h pós-dose para a dose de 2,0 mg/kg e de 48 h até o último tempo de coleta de amostra (isto é, 672 h pós-dose) para as doses acima de 10 a 50 mg/kg. Assim, as doses mais altas resultaram em uma redução mais sustentada de IgG total no soro.

[00165] De maneira geral, os diferentes subtipos de IgG (1, 2, 3 e 4) tiveram seus níveis séricos reduzidos em grau semelhante, embora em grau um pouco menor para o subtipo 4.

[00166] Foi observada uma redução do nível de IgG total após uma única administração de efgartigimod em comparação com o placebo. Em ambos os níveis de dose (10 e 25 mg/kg), essa inibição foi intensificada após administrações múltiplas de efgartigimod.

[00167] Após administrações múltiplas de 10 mg/kg q4d,

10 mg/kg q7d ou 25 mg/kg q7d efgartigimod, o respectivo $E_{\max}$ médio variou de 69,4 a 77,5%. De maneira geral, os diferentes subtipos de IgG (1, 2, 3 e 4) tiveram seus níveis séricos reduzidos em grau semelhante, embora em grau um pouco menor para o subtipo 4.

[00168] A extensão da redução do nível de IgG total no soro não foi significativamente diferente entre as doses ou os regimes testada(o)s, sugerindo que a redução máxima do nível de IgG total por efgartigimod já foi alcançada com a dose de 10 mg/kg q7d. Isso também se refletiu nos níveis de subtipo IgG, exceto para o IgG de subtipo 2.

[00169] Uma correlação pode ser observada entre a exposição sistêmica geral de efgartigimod e o efeito da farmacodinâmica (PD) em termos de diminuição nos níveis séricos de IgG total (área sob a curva de efeito (AUEC)). Resultados similares foram observados para os subtipos de IgG (1, 2, 3 e 4).

[00170] A administração de efgartigimod não induziu uma diminuição relevante nos níveis séricos de IgA, IgD, IgE e IgM.

[00171] Os eventos adversos emergentes do tratamento (TEAEs) mais frequentemente relatados após uma única administração de efgartigimod em doses de 0,2; 2,0; 10; 25 e 50 mg/kg ou placebo foram contagem diferencial anormal de leucócitos (leucócitos), aumento de proteína C reativa (CRP), dor de cabeça, tontura e calafrios.

[00172] Os eventos de aumento da CRP foram considerados de gravidade moderada no grupo da dose de efgartigimod de 25 mg/kg e de gravidade leve no grupo da dose de efgartigimod de 50 mg/kg. Os TEAE calafrios foram relatados como moderados em 1 indivíduo (50 mg/kg de efgartigimod). Todos os outros TEAEs relatados foram considerados de gravidade leve.

[00173] Todos os eventos de contagem diferencial anormal de leucócitos, PCR aumentada, dor de cabeça, tontura e calafrios foram considerados relacionados ao fármaco do estudo pelo investigador nos grupos de dose mais alta (isto é, 25 e 50 mg/kg) apenas. Os eventos relatados de contagem diferencial anormal de leucócitos foram associados a anormalidades laboratoriais imunológicas de diminuição dos níveis de linfócitos CD8, CD3, CD56, CD4 e CD19.

[00174] Após doses múltiplas de 10 mg/kg q4d, os TEAEs mais frequentemente relatados foram diarreia e nasofaringite. Os TEAEs relatados com mais frequência para os indivíduos que receberam efgartigimod 10 ou 25 mg/kg q7d incluíram dor de cabeça, sensação de frio, calafrios, fadiga, sonolência, nasofaringite, dor nas costas e dor no local do cateter. Os TEAEs sensação de frio, dor nas costas, calafrios, fadiga e sonolência foram relatados apenas na dose mais alta (25 mg/kg q7d). A cefaleia foi considerada relacionada com o fármaco do estudo pelo

investigador em 3 indivíduos (todos os 25 mg/kg q7d) e para um desses indivíduos a cefaleia foi de gravidade moderada. Todos os eventos de sensação de frio, calafrios e fadiga foram considerados leves e relacionados ao fármaco do estudo pelo investigador. Nenhuma mudança notável de subconjuntos de linfócitos foi relatada nos grupos de doses múltiplas. Um evento adverso sério (SAE) de hiperventilação foi observado no grupo de 25 mg/kg q7d, o qual foi considerado improvável relacionado ao fármaco do estudo. Deve ser notado que nenhum dos TEAEs nesse estudo de Fase 1 foi considerado certamente relacionado ao fármaco do estudo de acordo com o investigador.

[00175] Com exceção dos valores transitórios e fora da faixa de CRP e alguns subconjuntos de linfócitos que foram relatados como TEAEs, os resultados laboratoriais não mostraram alterações clinicamente relevantes. Não foram observadas alterações clinicamente relevantes nos eletrocardiogramas (ECGs).

Exemplo 5: Ensaio clínico de Fase 2 de Efgartigimod em humanos com ITP primária

[00176] Esse exemplo descreve um estudo de Fase 2 aleatório, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a segurança, a eficácia, a farmacocinética e a farmacodinâmica de efgartigimod em pacientes com trombocitopenia imune primária (estudo principal), seguido por um período de tratamento estendido opcional aberto

(descrito no Exemplo 6). A **Fig. 1** mostra o projeto geral do estudo. A **Fig. 2** mostra o projeto do estudo aberto.

Projeto de estudo

[00177] Brevemente, o estudo principal envolveu um estudo de Fase 2 aleatório, duplo-cego, controlado por placebo, que incluiu um período de triagem de 2 semanas, um período de tratamento de 3 semanas e um período de acompanhamento (FU) de 8 semanas. Após a alteração do protocolo, os pacientes que completaram o período inicial de FU de 8 semanas com uma contagem de plaquetas $\geq 30 \times 10^9/L$ e tiveram pelo menos o dobro da contagem de plaquetas basal podem entrar em um período FU estendido por até 13 semanas, e os pacientes que tiveram recaídas (definida como contagem de plaquetas abaixo de $30 \times 10^9/L$) podem ser retratados em um período de extensão aberta (OLE) de 1 ano.

[00178] O estudo incluiu pacientes com idade entre 18 e 85 anos, com ITP primário confirmado e contagem média de plaquetas $< 30 \times 10^9/L$ durante a triagem (média de 2 contagens, sem uma única leitura $> 35 \times 10^9/L$). Corticosteroides orais, imunossupressores orais e/ou TPO-RA foram permitidos durante o estudo e deviam ser estáveis em dose e frequência por pelo menos 4 semanas antes da triagem e durante o estudo. Adicionalmente, foram excluídos pacientes com nível de IgG total < 6 g/L na triagem. Os pacientes foram descritos como recém-diagnosticados (dentro de 3 meses do diagnóstico), persistentes (entre 3-12 meses

a partir do diagnóstico) e crônicos (durando mais de 12 meses).

Intervenções de tratamento

[00179] Os pacientes foram aleatórios 1:1:1 para receber 4 infusões intravenosas semanais (nos dias 1, 8, 15 e 22) de placebo ou efgartigimod em uma dose de 5 mg/kg ou 10 mg/kg de peso corporal. Os pacientes que entraram no período de OLE receberam ciclo(s) de 4 infusões semanais de 10 mg/kg de efgartigimod. A terapia de recuperação (definida como o início de uma nova terapia de ITP ou aumento da dose ou frequência de dosagem da terapia de ITP simultâneo) foi permitida durante o estudo a critério do investigador quando considerado clinicamente necessário. Pacientes recebendo terapia de recuperação foram descontinuados do medicamento experimental e acompanhados até o final do estudo por segurança.

Disposição, indicações demográficas e características básicas do paciente

[00180] Sessenta e dois pacientes foram triados, dos quais 38 pacientes foram aleatórios 1:1:1 para receber um total de 4 infusões intravenosas semanais de placebo (N = 12) ou efgartigimod em uma dose de 5 (N = 13) ou 10 mg/kg (N = 13). No geral, 35 (92,1%) pacientes completaram o período de tratamento e 32 (84,2%) completaram 8 semanas de FU. Quatorze (36,8%) pacientes entraram no UF estendido (6 pacientes com 5 mg/kg de efgartigimod, 6 com 10 mg/kg de em

efgartigimod e 2 no grupo de placebo). Finalmente, 12 (31,6%) pacientes entraram no período de OLE e receberam 1 ciclo ou mais ciclos de 4 infusões semanais de 10 mg/kg de efgartigimod. Entre esses 12 pacientes, 2 (15,4%) pacientes receberam 5 mg/kg de efgartigimod no período aleatório, 6 (46,2%) 10 mg/kg de efgartigimod e 4 (33,3%) placebo.

[00181] Os dados demográficos do estudo e as características basais foram geralmente comparáveis entre os grupos de estudo (**Tabela 1**). Vinte e oito (73,7%) pacientes foram classificados como com ITP crônica e 2 (5,3%) pacientes como com ITP recém-diagnosticada (duração ≤ 3 meses). A duração média da ITP foi de 4,8 anos (faixa de 0,1-47,8). Vinte (52,6%) pacientes tinham contagem de plaquetas de referência $<15 \times 10^9/L$. O número médio de tratamentos de ITP anteriores foi de 2,0 (1-10). Nove pacientes (23,7%) haviam recebido rituximabe anteriormente, 14 (36,8%) um TPO-RA, dos quais 10 (26,3%) estavam recebendo um tratamento com TPO-RA na referência e 6 (15,8%) tinham esplenectomia anterior. Vinte e sete (71,1%) pacientes estavam recebendo pelo menos 1 terapia de ITP simultâneo na referência.

Tabela 1: Resumo dos dados demográficos e características da linha de base (conjunto de análise completo).

	Placebo (N=12)	Efgartigimod: 5 mg/kg (N=13)	Efgartigimod: 10 mg/kg (N=13)	Total (N=38)
Idade (anos), mediana (faixa)	38,5 (19 - 69)	41,0 (22 - 77)	46,0 (29 - 62)	44,4 (19 - 77)
Sexo, n (%)				
• Masculino	5 (41,7)	4 (30,8)	9 (69,2)	18 (47,4)
• Fêmea	7 (58,3)	9 (69,2)	4 (30,8)	20 (52,6)
Classificação de ITP, n (%)				
• Recentemente diagnosticado (≤ 3 meses)	-	2 (15,4)	-	2 (5,3)
• Persistente (> 3 e ≤ 12 meses)	3 (25,0)	1 (7,7)	4 (30,8)	8 (21,1)
• Crônico (> 12 meses)	9 (75,0)	10 (76,9)	9 (69,2)	28 (73,7)
Duração de ITP (anos), anos medianos (faixa)	3,51 (0,3 - 47,8)	4,46 (0,1 - 34,2)	5,42 (0,7 - 28,7)	4,82 (0,1 - 47,8)
Contagem de plaquetas de referência ($\times 10^9/L$), média (faixa)	18 (4 - 40)	18 (6 - 49)	15 (5 - 35)	17 (4 - 49)
Contagem de plaquetas de referência $< 15 \times 10^9/L$, n (%)	6 (50,0)	7 (53,8)	7 (53,8)	20 (52,6)
Número de tratamentos anteriores para ITP, mediana (faixa)	2,0 (1 - 7)	2,0 (1 - 8)	1,0 (1 - 10)	2,0 (1- 10)

Tabela 1 (continuação)

Número de pacientes com terapia de ITP anterior, n (%)	12 (100.0)	13 (100.0)	12 (92.3)	37 (97.4)
Terapia de ITP anterior:				32 (84.2)
• Corticosteroides n (%)	9 (75.0)	11 (84.6)	12 (92.3)	11 (28.9)
• IVIg ou Ig anti-D, n (%)	5 (41.7)	4 (30.8)	2 (15.4)	14 (36.8)
• TPO-RA, n (%)	4 (33.3)	6 (46.2)	4 (30.8)	9 (23.7)
• Rituximabe, n (%)	3 (25.0)	4 (30.8)	2 (15.4)	9 (23.7)
• Imunossupressores, n (%)	5 (41.7)	3 (23.1)	1 (7.7)	2 (5.3)
• Danazol, n (%)	1 (8.3)	1 (7.7)	-	6 (15.8)
• Esplenectomia, n (%)	1 (8.3)	2 (15.4)	3 (23.1)	5 (13.2)
• Outro, n (%)	3 (25.0)	2 (15.4)	-	
Número de pacientes com terapia de PTI simultâneo, n (%)	8 (66.7)	12 (92.3)	10 (76.9)	30 (78.9)
Terapia de PTI simultâneo:				
• Corticosteroides, n (%)	3 (25.0)	10 (76.9)	6 (46.2)	19 (50.0)
• TPO-RA, n (%)	3 (25.0)	4 (30.8)	3 (23.1)	10 (26.3)
• Imunossupressores, n (%)	1 (8.3)	-	1 (7.7)	2 (5.3)
• Outro, n (%)	1 (8.3)	1 (7.7)	-	2 (5.3)

Ig: imunoglobulina, ITP: trombocitopenia imune primária, IV: intravenosa, N: número de pacientes no conjunto de análise, n: número observado de pacientes em cada grupo de tratamento, TPO-RA: agonista do receptor de trombopoietina. Observação: as porcentagens são baseadas em N.

[00182] Os desfechos primários foram alterações nos sinais vitais, parâmetros do eletrocardiograma e avaliações laboratoriais clínicas e a incidência e a gravidade dos eventos adversos emergentes do tratamento (TEAE). Os desfechos secundários incluíram a avaliação dos marcadores farmacodinâmicos (PD) (IgG total, subtipos IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4) e farmacocinética (PK), e a presença de anticorpos antifármacos (ADA). As medições da atividade antiplaqueta de IgG ligada às plaquetas foram realizadas de acordo com as instruções do fabricante no Sanquin Diagnostic Laboratory usando um ELISA em fase sólida disponível comercialmente (PakAuto®Assay, Immucor GTI Diagnostic, Inc, EUA).

[00183] As avaliações de eficácia também foram avaliadas como desfechos secundários e incluíram frequência e a proporção de pacientes com aumento da contagem de plaquetas para $\geq 50 \times 10^9/L$ e $\geq 100 \times 10^9/L$ a qualquer momento, alteração média da contagem de plaquetas, definição do Grupo de Trabalho Internacional de "resposta" (contagem de plaquetas ≥ 30 e $< 100 \times 10^9/L$, e um aumento maior que 2 vezes de referência, confirmada em pelo menos 2 ocasiões consecutivas separadas ≥ 7 dias de intervalo, e ausência de sangramento), e "resposta completa" (contagem de plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$, confirmada em pelo menos 2 ocasiões consecutivas separadas ≥ 7 dias de intervalo e ausência de sangramento) e avaliação de sangramento usando

a escala de sangramento da Organização Mundial da Saúde (OMS) e ferramenta de avaliação de sangramento específica de ITP (ITP-BAT). As análises post hoc incluíram a porcentagem de pacientes com contagem de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$ em pelo menos 2 ocasiões, e em pacientes que atingiram esse limite a duração da contagem de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$. Adicionalmente, foi calculada a proporção de pacientes com contagem de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$ por pelo menos 10 dias cumulativos. Um agendamento de avaliações é mostrado na **Tabela 2.**

Tabela 2: Agendamento de avaliações: Estudo principal incluindo período de acompanhamento estendido.

Avaliações	Triagem ^a	Visitas																	
		Período de tratamento								Período de acompanhamento									
Visitas	Visita de triagem	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13	V14	V15	V16		Período FU Estendido
Dia do estudo*		1	4±1	8±1	11±1	15±1	18±1	22±1	25±1	29±1	36±1	43±1	50±1	57±1	64±1	71±1	78±3	Visita de Segurança	78±3 até 169±7
								EoT									(EoS) / ED	US	EoFU ^z
										Semanas após a última infusão									
										1	2	3	4	5	6	7	8		
Consentimento informado ^b	XY																		
Critérios de inclusão/exclusão	X	X ^b																	
Histórico médico/cirúrgico	X																		
Dados demográficos	X																		
Sinais vitais	X	X		X		X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Exame físico incluindo altura, peso ^c	X	X		X		X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Avaliação de sangramento geral (OMS e SMOG)	X	X		X		X		X		X	X	X	X	X	X	X	X		X ^x
SF-36 e FACT-Th6 ^d	X	X								X				X			X		
Testes hematológicos e químicos ^{e, t, u}	X	X		X		X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Contagens de plaquetas	X ^g	X ^r	X	X ^r	X	X ^r	X	X ^r	X	X ^r	X ^r	X ^r	X ^r	X ^r	X ^r	X ^r	X ^r		X ^w
Teste de coagulação, de tireoide e de anticorpo autoimune ^{h, u, v}	X																		
Hormônio estimulador de folículo ^{i, u}	X																		
ECG	X	X						Y ^s		X							X	X	
Urinalise ^u	X	X		X		X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Farmacocinética		V ^q	X	V ^q	X	V ^q	X	V ^q	X	X	X	X	X	X					

Tabela 2 (continuação)

Avaliações	Triagem ^a	Visitas																	
		Período de tratamento								Período de acompanhamento									
Visitas	Visita de triagem	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13	V14	V15	V16		Período FU Estendido
Dia do estudo*		1	4±1	8±1	11±1	15±1	18±1	22±1	25±1	29±1	36±1	43±1	50±1	57±1	64±1	71±1	78±3	visita de Segurança	78±3 até 169±7
								EoT									(EoS) / ED	US	EoFU ^z
										Semanas após a última infusão									
										1	2	3	4	5	6	7	8		
Farmacodinâmica ^j Anticorpos antiplaquetários e IgG e seus subtipos		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Anticorpos Antifármacos		X		X		X		X		X	X	X	X	X	X	X	X		
Teste de gravidez ^k	X	X								X				X			X	X	
Testes virais e sorologia de TB ^l	X																		
Randomização ^m		X																	
Farmacocinética ⁿ		X																	
Administração de IMP ^f		x ^o		x ^o		x ^o		x ^o											
Terapias/procedimentos concomitantes ^p																			
Aes ^p																			

Abreviações: AEs = eventos adversos; DNA = ácido desoxirribonucleico; ECG = eletrocardiograma; DE = descontinuação precoce; EoFU = fim do acompanhamento; EoS = fim do estudo; EoT = fim do tratamento; FACT-Th6 = Avaliação Funcional do Questionário de Terapia do Câncer-Th6; HBcAb = anticorpo do núcleo da hepatite B; HBsAg = antígeno de superfície da hepatite B; HIV = vírus da imunodeficiência humana; ICF = formulário de consentimento informado; IgG = imunoglobulina G; IMP = medicamento experimental; SMOG/ITP-BAT = ferramenta de avaliação de trombocitopenia-sangramento imune; SAE = evento adverso sério; SF-36 = Formulário curto-36; TB = tuberculose; US = visita não agendada; OMS = Organização Mundial da Saúde.

* O período de janela permitido entre as visitas no período de tratamento e no período de acompanhamento é de ± 1 dia, desde que 2 visitas consecutivas tenham um intervalo mínimo de 3 dias no. Todo esforço deve ser feito para agendar cada visita no dia exato (que é relativo à visita de referência ou [Visita 1]) como descrito no agendamento de avaliações acima sem a janela.

Tabela 2 (continuação)

^a Ocorreu entre 1 e 14 dias antes da primeira administração de IMP na Visita 1.

^b Nenhuma avaliação relacionada ao estudo foi realizada antes da assinatura do formulário de consentimento informado. A avaliação dos critérios de inclusão e exclusão para confirmação adicional de elegibilidade foi realizada na Visita 1 antes do início de outros procedimentos/randomização específicos do estudo.

^c A altura foi medida na triagem (e o índice de massa corporal calculado em conformidade). O peso foi registrado na triagem e antes de cada administração de IMP (como IMP depende do peso do paciente).

^d As avaliações dos resultados relatados pelos pacientes eram obrigatórias para serem realizadas antes de qualquer outra avaliação na visita.

^e A hematologia e a química do sangue incluíram toda a química clínica (sódio, potássio, cloreto, glicose, bicarbonato, creatinina, nitrogênio ureico no sangue, alanina transaminase, AST, bilirrubina total, gama-GT, CRP, AP, lactato desidrogenase, ácido úrico, proteína total e albumina), hematologia (hemoglobina, hematócrito, volume corpuscular médio, hemoglobina

corpuscular

média,

Tabela 2 (continuação)

concentração de hemoglobina corpuscular média, contagem de glóbulos vermelhos, contagem de plaquetas, contagem de leucócitos com diferencial) e urinálise (sangue anormal na fita reagente). Os pacientes estavam em jejum por pelo menos 8 horas antes da avaliação da glicose no sangue na triagem. Em todas as outras visitas (incluindo a amostragem pré-dose na Visita 1), o paciente não precisa estar em jejum, pois o teste de glicose no sangue foi feito pela medição de HbA1c.

^f As avaliações foram concluídas antes da dose em todos os dias de infusão do fármaco em estudo.

^g Para determinar a elegibilidade dos pacientes, as contagens de plaquetas foram realizadas em 2 visitas separadas, durante a triagem, com pelo menos 1 dia de intervalo. A primeira contagem foi feita pelo laboratório central com base na amostra colhida na Triagem. A segunda contagem pode ser baseada no resultado do laboratório local e não foi mais do que 3 dias antes do início do tratamento do estudo. Amostras para o laboratório central foram coletadas nesta visita.

^h Anticorpo antinuclear, tempo de protrombina, razão normalizada internacional, tempo de tromboplastina parcial ativada, tireoglobulina, hormônio estimulador da tireoide.

ⁱ Avaliada para confirmar o estado pós-menopausa em mulheres que estiveram amenorreicas por 12

meses ou mais e que não estavam em terapia de reposição hormonal.

Tabela 2 (continuação)

^j Anticorpos antiplaqueta IgG total, subtipos de IgG (IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4). Amostras farmacodinâmicas foram coletadas pré-dosagem em todos os dias de dosagem. Além disso, IgA, IgD, IgE e IgM foram avaliados. Os anticorpos antiplaqueta foram medidos com dois ensaios diferentes (ensaio PakAuto (Visita 1 pré-dose, Visita 8 [ou Visita 9] e Visita 16) e ensaio não validado [Visita 1 à Visita 16]).

^k O teste de gravidez no soro foi realizado na triagem e um teste de gravidez na urina na randomização e em todas as outras visitas relevantes.

^l Inclui anticorpos HBsAg, HBcAb, anti-HBs e anti-HCV, HIV 1 e 2 e sorologia para TB (QuantiFERON®-TB Gold).

^m A randomização foi concluída antes da administração do IMP.

ⁿ Uma amostra de sangue (para estudos futuros de associação do genótipo FcRn com as características PK e segurança obtidas) foi coletada em qualquer ponto antes da primeira dosagem (Visita 1) após a assinatura de um ICF farmacogenético separado. No caso de a coleta de sangue na referência ser perdida, a amostra foi coletada antes da dosagem na próxima visita durante o

estudo.

Tabela 2 (continuação)

^o O medicamento experimental ou placebo foi administrado como uma infusão IV durante um período de 2 horas nas visitas 1, 3, 5 e 7. O paciente foi monitorado internamente por pelo menos 2 horas após a infusão.

^p Eventos adversos, ingestão de medicamento(s) simultâneo(s) e novo procedimento foram monitorados continuamente desde a assinatura da CIF até a última atividade relacionada ao estudo. Em caso de descontinuação antecipada, quaisquer AEs/SAEs foram avaliados por 30 dias após a visita de Descontinuação Antecipada ou até resolução ou estabilização satisfatória.

^q As avaliações PK foram feitas antes e depois da dose (30 minutos antes do início da infusão para a amostra pré-dose e 30 minutos após o final da infusão para a amostra pós-dose) em todos os dias de infusão do IMP.

^r Nessas visitas, as contagens de plaquetas foram obtidas como parte dos testes de hematologia. Os valores do laboratório central e local foram tomados como referência para todas as medições futuras da contagem de plaquetas.

^s Na visita 7, o ECG foi feito após a infusão.

Tabela 2 (continuação)

^t Na triagem: O nível total de imunoglobulina G (IgG) na triagem foi determinado pelo laboratório local (excl. crítico 10.g.)

^u Na triagem: Se o investigador determinou uma anormalidade no laboratório de triagem, esse resultado foi confirmado pelo laboratório local.

^v O TSH ou a tireoglobulina foram medidos na triagem. Caso os resultados do teste selecionado não estivessem disponíveis no momento da randomização, então o teste alternativo (TSH ou tireoglobulina) era medido.

^w Período FU estendido: as contagens de plaquetas do laboratório local e medicação de resgate serão coletadas retrospectivamente/prospectivamente do prontuário do paciente.

^x Apenas a escala de sangramento da OMS, se disponível no prontuário do paciente, será relatada.

^y O ICF corrigido do estudo principal deve ser assinado por todos os pacientes.

^z O fim da visita de acompanhamento para o período FU prolongado foi considerado a visita em que a recaída foi observada e o tratamento de recuperação administrado ou, no caso de não ter

ocorrido recidiva, a visita mais próxima antes do final do período FU prolongado de 13 semanas.

Farmacologia Clínica

[00184] Efgartigimod 5 e 10 mg/kg induziram uma redução rápida da IgG total (**Figura 3**), até uma alteração média máxima de 60,4% com 5 mg/kg de efgartigimod (de 9,9 g/L [DP = 3,2] na referência para 4,0 g/L [DP = 0,8]) e 63,7% em 10 mg/kg (de 10,6 g/L [DP = 5,1] na referência para 4,1 g/L [SD = 2,0]) no dia 25, em comparação com nenhuma alteração distinguível de referência no grupo de placebo. A redução de IgG foi observada em todos os subtipos de IgG (**Figura 4**).

[00185] As alterações percentuais médias da referência em IgA, IgD, IgE, IgM foram similares entre os grupos tratados com placebo e efgartigimod, principalmente dentro de ± 10 -15% da referência (dados não mostrados) e as alterações não foram consideradas clinicamente relevantes. ADA pré-dose positiva foi detectada em 1 (7,7%) paciente tratado com 5 mg/kg de efgartigimod, 3 (23,1%) com 10 mg/kg de efgartigimod e 2 (16,7%) com placebo. Títulos positivos de ADA pós-dose foram detectados em 5 (38,5%) pacientes tratados com 5 mg/kg de efgartigimod, 4 (30,8%) com 10 mg/kg de efgartigimod e 2 (16,7%) com placebo. Os títulos de ADA foram tipicamente baixos e não tiveram um efeito aparente sobre PK/PD. A análise dos eluatos de anticorpos antiplaquetas revelou a presença de autoanticorpos associados a plaquetas (GPIIb/IIIa, GPIb/IX, GPIa/IIa) em todos os pacientes aleatórios. Em 8/12 (66,7%) pacientes

tratados com 5 mg/kg de efgartigimod e 7/10 (70,0%) pacientes no grupo de 10 mg/kg, uma redução maior que 40% no sinal de autoanticorpos associados a plaquetas para pelo menos 1 tipo de autoanticorpo foi observada durante o tratamento nos dias 25/29 e/ou 78. Um paciente (7,7%) no grupo de 5 mg/kg e 3 pacientes (23,1%) no grupo de 10 mg/kg também não foram avaliados devido à ausência de amostra de referência ou porque todas as amostras pós-dose foram obtidas após a terapia de recuperação. A presença de autoanticorpos no soro foi menos prevalente.

Eficácia

[00186] Ambos os grupos tratados com efgartigimod alcançaram uma alteração da contagem média máxima de plaquetas superior em comparação com o grupo com placebo ($77,2 \times 10^9/L$ no dia 11 no grupo com 5 mg/kg, $71,5 \times 10^9/L$ no dia 78 no grupo com 10 mg/kg, $31,1 \times 10^9/L$ no dia 18 em placebo) (**Figura 5**). A contagem de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$ a qualquer momento foi alcançada por 7 (53,8%) pacientes em ambos os grupos tratados com efgartigimod e 6 (50,0%) no grupo com placebo (**Figura 6**). Uma contagem de plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$ a qualquer momento foi alcançada por 6 (46,2%) pacientes no grupo com 5 mg/kg de efgartigimod, 5 (38,5%) no grupo com tratamento de 10 mg/kg de efgartigimod e 1 (8,3%) no grupo com placebo. A definição do Grupo Internacional de Trabalho de "resposta" ou "resposta completa" foi alcançada por 5 (38,5%) pacientes no grupo

com 5 mg/kg de efgartigimod, 4 (30,8%) no grupo de tratamento com 10 mg/kg de efgartigimod e 2 (16,7%) no grupo com placebo. Caso contrário, 2 pacientes com ITP recém-diagnosticados e 1 paciente com ITP crônica mantiveram uma contagem de plaquetas aumentada durante todo o período FU estendido (até o dia 162).

[00187] As análises post hoc foram realizadas (Figura 6). A contagem de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$ em pelo menos 2 ocasiões foi alcançada por 6 (46,2%) pacientes em ambos os grupos tratados com efgartigimod e 3 (25,0%) no grupo de placebo. Para esses pacientes, a duração acumulativa média da contagem de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$ foi de 24,5 dias (DP = 20,70) variando entre 3 e 73 dias para pacientes tratados com efgartigimod e 7,3 dias (DP = 2,89) variando entre 4 e 9 dias para pacientes tratados com placebo. Além disso, 10 (38,5%) pacientes tratados com efgartigimod e 0 (0,0%) pacientes tratados com placebo alcançaram uma contagem de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$ por um período acumulativo de mais de 10 dias. O primeiro tempo de obtenção de uma contagem de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$ (para pacientes que atingiram uma contagem de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$ em pelo menos 2 ocasiões) variou de 8 a 43 dias para os pacientes tratados com efgartigimod.

[00188] Quatro (30,8%) pacientes no grupo de tratamento com 5 mg/kg de efgartigimod receberam tratamento de recuperação durante o período aleatório, 3 não haviam

alcançado contagem de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$. Três (23,1%) pacientes receberam terapia de recuperação no grupo de tratamento com 10 mg/kg de efgartigimod durante o período aleatório, 2 (15,4%) dos quais receberam apenas 3 doses. Nenhum dos pacientes atingiu uma contagem de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$. Um paciente com placebo recebeu terapia de recuperação no dia 53.

[00189] Dos 12 pacientes que entraram no período de OLE e receberam 4 infusões semanais de 10 mg/kg, 3 (25,0%) pacientes alcançaram contagens de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$ em pelo menos 2 ocasiões durante o período aleatório, todos tratados com 10 mg/kg de efgartigimod (**Tabela 3**). Oito em 12 (66,7%) pacientes alcançaram contagens de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$ em pelo menos 2 ocasiões no primeiro ciclo do período de OLE. Entre esses 8 pacientes, 2 de 5 mg/kg de efgartigimod e 3 de placebo não atingiram esse limite no período aleatório, e 3 pacientes retratados com 10 mg/kg de efgartigimod que atingiram esse limiar no período aleatório, conseguiram isso em ambos os períodos aleatório e de OLE.

Tabela 3: Pacientes que atingiram diferentes limiares de plaquetas no primeiro ciclo do período de extensão aberta (N = 12).

Paciente	Estudo Principal (triagem, tratamento, e período de acompanhamentos)					Período de extensão aberta		
	Dose	$\geq 50 \times 10^9/L$	$\geq 50 \times 10^9/L$ por pelo menos 2 ocasiões	$\geq 50 \times 10^9/L$ por pelo menos 10 dias acumulativos	Dose	$\geq 50 \times 10^9/L$	$\geq 50 \times 10^9/L$ por pelo menos 2 ocasiões	$\geq 50 \times 10^9/L$ por pelo menos 10 dias acumulativos
1	Placebo				10 mg/kg	X	X	X
2								
3		X				X	X	X
4						X	X	
5	5 mg/kg					X	X	
6						X	X	X
7	10 mg/kg	X	X	X		X	X	X
8		X						
9		X	X			X	X	X
10								
11								
12		X	X			X	X	X
Total	n (%)	5 (41.7)	3 (25.0)	1 (8.3)	n (%)	8 (66.7)	8 (66.7)	6 (50.0)

N: número de pacientes no conjunto de análise, n: número observado de pacientes em cada grupo de tratamento. Observação: as porcentagens são baseadas em N.

[00190] A **Fig. 7** e a **Fig. 8** mostram resultados em dois doentes com ITP crônica tratados com 5 mg/kg ou 10 mg/kg de efgartigimod, respectivamente. O paciente 400-004 (Fig. 7) era uma mulher de 41 anos com ITP originalmente diagnosticada em 1984, mantida em tratamento de SoC consistindo em 75 mg p.o. de eltrombopag. diariamente desde 2014. Como mostrado na Fig. 7, ela tinha uma contagem de plaquetas de referência $<10 \times 10^9/L$ e atingiu uma contagem de plaquetas de $\sim 200 \times 10^9/L$ no momento em que recebeu a quarta dose de 5 mg/kg de efgartigimod. O paciente 365-002 (Fig. 8) era um homem de 57 anos com ITP diagnosticado originalmente em 2005, mantido em tratamento de SoC consistindo em 100 mg p.o. de metilprednisolona diariamente desde 2017. Como mostrado na Fig. 8, ele tinha uma contagem de plaquetas basal de cerca de $10 \times 10^9/L$, e ele atingiu uma resposta sustentada de $> 100 \times 10^9/L$ começando cerca de 60 dias após receber sua primeira dose de 10 mg/kg de efgartigimod.

[00191] A **Fig. 9** e a **Fig. 10** mostram os resultados em dois pacientes com ITP recentemente diagnosticada, tratados com 5 mg/kg de efgartigimod. O paciente 363-007 (Fig. 9) era uma mulher de 32 anos com diagnóstico de ITP cerca de um mês antes da triagem para o estudo, mantida em tratamento de SoC consistindo em 12 mg p.o. de solumedrol diariamente desde logo após seu diagnóstico. Como mostrado na Fig. 9, ela tinha uma contagem de plaquetas de

referência de $\sim 20 \times 10^9/L$ e atingiu um aumento sustentado da contagem de plaquetas de $\sim 200 \times 10^9/L$ começando na época em que recebeu a quarta dose de 5 mg/kg de efgartigimod. A paciente 383-001 (Fig. 10) era uma mulher de 50 anos com diagnóstico de ITP cerca de 21/2 meses antes da triagem para o estudo, mantida em tratamento de SoC consistindo em 10 mg p.o. de prednisona. diariamente desde cerca de dois meses após o diagnóstico. Como mostrado na Fig. 10, ela tinha uma contagem de plaquetas de referência de cerca de $15 \times 10^9/L$ e atingiu uma contagem de plaquetas sustentada de $> 50 \times 10^9/L$ começando cerca de três semanas após ter recebido a quarta dose de 5 mg/kg de efgartigimod.

[00192] A **Fig. 11** mostra os resultados em um paciente com ITP persistente tratado com 10 mg/kg de efgartigimod. Esse paciente (331-003) estava em tratamento "esperar para ver" (observação sem intervenção ativa) antes de entrar no estudo. Como mostrado na Fig. 9, esse paciente tinha uma contagem de plaquetas de referência $<10 \times 10^9/L$ e atingiu um aumento na contagem de plaquetas de $>$ cerca de $100 \times 10^9/L$ por cerca de 6 semanas começando cerca de uma semana após receber a quarta dose de 10 mg/kg de efgartigimod.

Eventos relacionados a sangramento

[00193] Pelo menos 1 TEAE de sangramento foi relatado em 5 (38,5%) pacientes em cada grupo de tratamento e 3 (25,0%) no grupo com placebo. Nenhum TEAE de

sangramento foi considerado relacionado ao fármaco do estudo e nenhum evento de sangramento grave foi relatado. A incidência, a localização e a gravidade de quaisquer sintomas de sangramento também foram registradas usando as escalas da OMS e de ITP-BAT (**Figuras 12 e 13**, respectivamente). A proporção de doentes com sangramento (OMS total > 0) diminuiu em ambos os grupos com 5 e 10 mg/kg de efgartigimod, de 46,2% para 7,7% no dia 64 e de 38,5% para 7,7% no dia 29, respectivamente.

Discussão

[00194] Esse estudo de Fase 2 aleatório, duplo-cego e controlado por placebo avaliou a segurança e a eficácia de efgartigimod em pacientes com ITP predominantemente de longa data (duração mediana da doença de 4,82 [0,1-47,8] anos), que tiveram uma resposta insuficiente à terapia anterior de ITP. Mais da metade da população de pacientes (20 [52,6%]) tinha uma contagem de plaquetas de referência $<15 \times 10^9/L$.

[00195] Efgartigimod foi bem tolerado sem observações de segurança relacionadas à dose. O perfil de segurança foi consistente com observações anteriores em voluntários saudáveis e pacientes com miastenia gravis. Não foi observado aumento da taxa de infecção nos grupos tratados com efgartigimod. Um caso de pneumonia foi relatado no período de OLE, ocorrendo 8 semanas após a última dose de efgartigimod, quando os níveis de IgG total

estavam se aproximando da referência e em um paciente com histórico de esplenectomia.

[00196] O direcionamento de FcRn com efgartigimod foi seletivo para a redução de IgG e não afetou os níveis de outros isotipos de imunoglobulina. Adicionalmente, a redução de IgG total não atingiu os níveis muito baixos observados como associados ao aumento do risco de infecção em doenças que causam hipogamaglobulinemia. Notavelmente, a administração de efgartigimod não resultou em uma redução dos níveis de albumina, o que foi observado com alguns anticorpos monoclonais anti-FcRn, sugerindo diferenças nos mecanismos entre esses 2 tipos de antagonistas de FcRn.

[00197] O tratamento com um ciclo curto de efgartigimod resultou em uma redução rápida e acentuada da IgG total e de todos os subtipos de IgG em todos os doentes tratados e foi observada uma maior redução numérica no grupo de 10 mg/kg de efgartigimod. Considerando que 60% a 70% dos pacientes com ITP têm autoanticorpos associados às plaquetas detectáveis, geralmente direcionados à superfície plaquetária mais abundante GP, GPIIb/IIIa, GPIb/IX, GPIa/IIa, eles foram identificados em todos os pacientes nesse estudo e reduzidos após tratamento com efgartigimod.

[00198] A contagem média de plaquetas aumentou em ambos os grupos tratados com efgartigimod. O aumento inicial e substancial no grupo de 5 mg/kg de efgartigimod pode ser explicado por 1 paciente, que estava recebendo

eltrombopag como terapia de ITP simultâneo, e cuja contagem de plaquetas aumentou para mais de $500 \times 10^9/L$ do dia 8 ao dia 15. Seria interessante estudar mais se existe um efeito sinérgico da depleção de IgG por efgartigimod e outros tratamentos de ITP com diferentes mecanismos de ação, tal como o TPO-RA.

[00199] Um número surpreendentemente alto de pacientes que receberam placebo alcançou uma única contagem de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$ durante o estudo (6 [50%] em comparação com 14% em dois estudos de fase 3 com fostamatinibe de 24 semanas, por exemplo). No entanto, análises post hoc que requerem maior frequência ou duração da contagem de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$, ou aumento da contagem de plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$, demonstraram a eficácia de efgartigimod. Seis pacientes (46%) tratados em ambos os grupos com efgartigimod mostraram um aumento na contagem de plaquetas $> 50 \times 10^9/L$ em pelo menos 2 ocasiões. Adicionalmente, estatisticamente, significativamente mais pacientes tratados com ativos alcançaram uma contagem de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$ por mais de 10 dias acumulativos em comparação com o grupo com placebo (10 [38%] vs. 0 [0%], respectivamente).

[00200] Os autoanticorpos na ITP podem opsonizar as plaquetas, resultando na eliminação por macrófagos esplênicos, podem inibir a proliferação e a diferenciação de megacariócitos, resultando na diminuição da produção de

plaquetas, e podem induzir a apoptose de plaquetas ou lise dependente do complemento. Recentemente, também foi relatado que alguns anticorpos anti-GP podem interferir com a funcionalidade das plaquetas, inibindo a agregação de plaquetas e a formação de coágulos sanguíneos ou induzindo a desialilação das plaquetas e a depuração do fígado independente de Fc. Mais precisamente, 3 perfis diferentes de pacientes foram observados nesse estudo. Mais precisamente, foi observada uma grande variabilidade no início e na duração da resposta após uma curta exposição a efgartigimod. Como mostrado na **Figura 7**, um rápido aumento na contagem de plaquetas foi observado em alguns pacientes tratados com efgartigimod (3 no grupo com 5 mg/kg e 2 no grupo com 10 mg/kg de efgartigimod), que é similar ao tempo de resposta relatado para um anticorpo anti-CD16, IVIg e esplenectomia. Isso sugere que, em alguns pacientes, uma redução limitada dos níveis de autoanticorpos pode ser suficiente para inibir a fagocitose mediada pelo receptor Fc gama de plaquetas cobertas por anticorpos, visto que os tratamentos/procedimentos mencionados acima são pensados para interferir com esse mecanismo patogênico. Em outros pacientes, o tempo de resposta foi atrasado, como exemplificado na **Figura 11**. Para esses pacientes, um aumento nas plaquetas foi observado após a quarta infusão (dia 22), o que poderia indicar que uma redução mais profunda de autoanticorpos é necessária e/ou que os

autoanticorpos estão afetando predominantemente a produção de plaquetas pelos megacariócitos na medula óssea, e sua remoção leva mais tempo para impactar a contagem de plaquetas sistêmicas. Adicionalmente, poucos pacientes demonstraram um pico duplo de plaquetas após o tratamento com efgartigimod (como ilustrado na **Figura 11**), sugerindo 2 mecanismos de autoanticorpos patogênicos distintos com cinéticas diferentes. Interessantemente, esse fenômeno também foi descrito em pacientes agudos com ITP tratados com plasmaferese. A maioria dos pacientes que responderam ao efgartigimod teve um aumento transitório na contagem de plaquetas, com a contagem retornando aos níveis de referência no período FU sem tratamento. Dois pacientes recentemente diagnosticados com ITP e 1 paciente com ITP crônica mantiveram uma contagem de plaquetas aumentada durante todo o período FU estendido (até o dia 162). Observações similares foram feitas para pacientes "agudos" com ITP após plasmaferese, mas as respostas para pacientes crônicos foram apenas relatadas como transitórias.

[00201] De forma encorajadora, em análises de subgrupos com base na classificação de ITP (recém-diagnosticada, ITP persistente ou crônica), tratamento de ITP simultâneo ou uso de TPO-RA, houve exemplos de pacientes tratados com efgartigimod com eficácia aparente baseada em um aumento na contagem de plaquetas. No entanto, como antecipado em um estudo com número limitado de

pacientes, não houve diferenças claras em cada uma dessas subcategorias.

[00202] No período de OLE, 12 pacientes receberam 10 mg/kg de efgartigimod, incluindo 4 pacientes do grupo com placebo no estudo aleatório. Os resultados obtidos demonstraram que a repetibilidade das plaquetas induzidas por efgartigimod aumenta, pois 3 pacientes no grupo com 10 mg/kg de efgartigimod que atingiram contagem de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$ em pelo menos 2 ocasiões durante o período aleatório, atingiram esse limite novamente em o período de OLE. Interessantemente, os 2 pacientes inicialmente tratados com 5 mg/kg de efgartigimod que não mostraram um aumento na contagem de plaquetas, o fizeram quando tratados com 10 mg/kg de efgartigimod no período de OLE, sugerindo a necessidade de uma dose mais alta ou exposição mais longa a efgartigimod (**Tabela 3**).

[00203] A observação de que efgartigimod induz um aumento da contagem de plaquetas em pacientes com ITP predominantemente recorrente às linhas anteriores de terapia de ITP, independentemente do uso anterior de terapias de ITP (por exemplo, esteroides, rituximabe, TPO-RA, esplenectomia), apoia o papel central de IgGs patogênicos em ITP e potencial utilidade da depleção de IgG. Os pacientes se beneficiaram em ambas as doses testadas, apoiando adicionalmente a hipótese de redução de IgG. Houve alguns sinais de que a dose de 10 mg/kg pode ser

superior, incluindo o fato de que não havia pacientes recém-diagnosticados nesse grupo, 2 pacientes no estudo principal não receberam todas as quatro doses de 10 mg/kg e 2 pacientes cuja contagem de plaquetas não aumentou com 5 mg/kg de efgartigimod no estudo principal, aumentou após o tratamento com 10 mg/kg de efgartigimod no período de OLE (**Tabela 3**). Além disso, houve uma diminuição da incidência de sangramento, medida usando as escalas de sangramento (pontuação total da OMS e de ITP-BAT > 0), em ambos os grupos tratados com efgartigimod, com redução numericamente maior no grupo de 10 mg/kg de efgartigimod.

Exemplo 6: Período De Extensão Aberta

[00204] Qualquer paciente avaliável que teve recaída em seu SoC atual enquanto participava do estudo principal descrito no Exemplo 5 teve a opção de entrar no período de extensão aberta do estudo para explorar mais a segurança e a tolerabilidade, eficácia e PK/PD de efgartigimod. Durante o período de acompanhamento do estudo principal (isto é, o período de acompanhamento de 8 semanas mais o período de acompanhamento estendido de 13 semanas), uma recaída foi caracterizada como uma contagem de plaquetas do paciente que diminuiu abaixo de $30 \times 10^9/L$ com o ausência de sangramento, ou contagem de plaquetas do paciente que nunca atingiu $30 \times 10^9/L$ com ausência de sangramento. A **Fig. 2** mostra o desenho do estudo de extensão aberta. As avaliações de desfechos foram realizadas de acordo com o

Agendamento de Avaliações, como detalhado na **Tabela 4** e na **Tabela 5**.

Tabela 4: Agendamento de avaliações: Período de tratamento aberto - primeiro ciclo de tratamento.

Avaliações		Período de tratamento							Período de acompanhamento						FU de recaída até a próxima recaída ^q
Visitas	Visita da Avaliação do Tratamento ^a	V17	V18	V19	V20	V21	V22	V23	V24	V25	V26	V27	V28	Visita de Segurança	
Dia do estudo*		1	4±1	8±1	11±1	15±1	18±1	22±1	25±1	36±1	50±1	64±1	78±3		
								EoT					(EoC) / ED ^r	US	EoC ^q
										Semanas após a última infusão					
										2	4 ^m	6 ^m	8 ^m		
Consentimento informado ^b	X														
critérios de elegibilidade/exclusão	X ^b	X													
Histórico médico/cirúrgico adicional	X														
Sinais vitais	X	X		X		X		X		X		X	X	X	
Exame físico incluindo altura, peso ^c	X	X		X		X		X		X	X	X	X	X	
avaliação de sangramento geral (OMS e SMOG)	X	X		X		X		X		X	X	X	X		X ^o
SF-36 e FACT-Th6 ^d	X	X								X		X	X		
testes de hematologia e química g, m	X ^m	X		X		X				X		X	X	X	
Contagens de plaquetas	X ^f	X ^l	X	X ^l	X	X ^l	X	X	X	X ^l	X	X ^l	X ^l		X ⁿ
ECG	X	X						X ^p		X			X	X	
Urinalise	X	X											X	X	
Farmacocinética		X ^k		X ^k		X ^k		X ^k		X	X	X			
Farmacodinâmica ^h Anticorpos antiplaquetas e IGg		X		X		X		X		X	X	X	X		

[00205]

Tabela 4 (continuação)

Avaliações		Período de tratamento							Período de acompanhamento						FU de recaída
															até a próxima
Visitas	Visita de Avaliação de Tratamento ^a	V17	V18	V19	V20	V21	V22	V23	V24	V25	V26	V27	V28	Visita de Seguranç a	recaída ^q
Dia do estudo*		1	4±1	8±1	11±1	15±1	18±1	22±1	25±1	36±1	50±1	64±1	78±3		
								EoT					EoC/ ED ^r	US	EoC ^q
										Semanas após a última infusão					
										2	4 ^m	6 ^m	8 ^m		
anticorpos antifármaco		X						X					X		
Teste de gravidez na Urina	X	X											X		
Administração de IMP ^e		X ⁱ		X ⁱ		X ⁱ		X ⁱ							
Terapias/procedimentos simultâneos															
AEs ^j															

Abreviações: AEs = eventos adversos; DE = descontinuação precoce; EoC = fim do ciclo; EoS = fim do estudo; EoT = fim do tratamento; FACT-Th6 = Avaliação Funcional do Questionário de Terapia do Câncer-Th6; CIF = formulário de consentimento informado; IgG = imunoglobulina G; IMP = medicamento experimental; SMOG/ITP-BAT = ferramenta de avaliação de sangramento de trombocitopenia imune; SAE = evento adverso sério; SF-36 = Formulário Curto-36; US = visita não programada; OMS = Organização Mundial da Saúde.

* O período de janela permitido entre as visitas no período de tratamento e no período de acompanhamento é de ± 1 dia, desde que 2 visitas consecutivas tenham um

intervalo de 3 dias no mínimo. Todo esforço deve ser feito para agendar cada visita no dia exato (que é relativo à Visita 17), como descrito no Agendamento de Avaliações acima, sem a janela.

Tabela 4 (continuação)

^a Se os procedimentos listados para a visita do EoS (Visita 16) na Tabela 2 foram realizados dentro de uma semana antes da primeira administração de ARGX-113 10 mg/kg na fase de tratamento aberto, esses procedimentos não foram repetidos na Visita de Avaliação de Tratamento. O ARGX-113 só poderia ser administrado se o paciente concordasse em participar do período de tratamento aberto do estudo e assinasse o ICF.

^b O ICF específico para o período de tratamento aberto teve que ser assinado antes da avaliação dos critérios de inclusão e exclusão para confirmação da elegibilidade do paciente para o período de tratamento aberto.

^c A altura foi medida na Visita de Avaliação do Tratamento (e o Índice de Massa Corporal calculado em conformidade). O peso foi registrado na Visita de Avaliação do Tratamento e antes de cada administração de IMP (como IMP depende do peso do paciente).

^d As avaliações dos resultados relatados pelos pacientes eram obrigatórias para serem realizadas antes de qualquer outra avaliação na visita.

^e As avaliações foram concluídas antes da dose em todos os dias de infusão do fármaco em estudo.

Tabela 4 (continuação)

^f Para determinar a elegibilidade dos pacientes, as contagens de plaquetas foram realizadas durante a Visita de Avaliação do Tratamento ou durante o EoS (Visita 16).

^g A hematologia e a química do sangue incluíram toda a química clínica (sódio, potássio, cloreto, glicose, bicarbonato, creatinina, nitrogênio ureico no sangue, alanina transaminase, AST, bilirrubina total, gama-GT, CRP, AP, lactato desidrogenase, ácido úrico, proteína total e albumina), hematologia (hemoglobina, hematócrito, volume corpuscular médio, hemoglobina corpuscular média, concentração de hemoglobina corpuscular média, contagem de glóbulos vermelhos, contagem de plaquetas, contagem de leucócitos com diferencial) e urinálise (sangue anormal na fita reagente).

^h IgG total, anticorpos antiplaquetários. Amostras farmacodinâmicas foram coletadas pré-dosagem em todos os dias de dosagem. Os anticorpos antiplaquetários foram medidos com um ensaio validado (Visitas 17, 25 e 28)

ⁱ O medicamento experimental foi administrado como uma infusão IV durante um período de 2 horas nas

visitas 17, 19, 21 e 23. O paciente foi monitorado internamente por pelo menos 2 horas após a infusão.

Tabela 4 (continuação)

^j Eventos adversos, ingestão de medicação(ões) simultâneo(s) e novo procedimento foram monitorados continuamente desde a assinatura do ICF até a última atividade relacionada ao estudo. Em caso de descontinuação antecipada, quaisquer AEs/SAEs foram avaliados por 30 dias após a visita de Descontinuação Antecipada ou até resolução ou estabilização satisfatória.

^k As avaliações PK foram feitas antes e depois da dose (30 minutos antes do início da infusão para a amostra pré-dose e 30 minutos após o final da infusão para a amostra pós-dose) em todos os dias de infusão de IMP.

^l Nessas visitas, as contagens de plaquetas foram obtidas como parte dos testes de hematologia.

^m Se o paciente teve uma recaída entre a Visita 26 e a Visita 28, essas visitas foram consideradas visita do EoS e/ou visita de avaliação de tratamento para o próximo ciclo.

ⁿ Período FU estendido: as contagens de plaquetas do laboratório local, a escala de sangramento

da OMS e a medicação de recuperação serão coletadas retrospectivamente/prospectivamente do prontuário do paciente.

^o Apenas a escala de sangramento da OMS, se disponível no prontuário do paciente, será relatada.

^p Na visita 23, o ECG foi feito após a infusão.

Tabela 4 (continuação)

^q A visita do fim do ciclo para o primeiro ciclo de tratamento aberto foi considerada a visita em que a recaída foi observada e o tratamento de recuperação administrado.

^r Se o paciente teve uma recaída entre a Visita 26 e a Visita 28, essas visitas foram consideradas visita do EoS e/ou visita de avaliação de tratamento para o próximo ciclo.

Tabela 5: Agendamento de avaliações: Período de tratamento aberto - ciclo(s) de tratamento subsequente(s).

Avaliações		Período de tratamento				Período de acompanhamento					FU prolongado até a próxima recaída/fim do Mês 12
Visitas	Visita de Avaliação de Retratamento*	V29**	V30	V31	V32	V33	V34	V35	V36	Visita de Segurança	
Dia do estudo***		1	8±1	15±1	22±1	36±1	50±1	64±1	78±3		
					EoT				(EoC)/ ED	US	EoC/EoS ¹
						Semanas após a última infusão					
						2	4	6	8		
Sinais vitais	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Exame físico incluindo altura, peso ^a	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
avaliação de sangramento geral (OMS e SMOG)	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X ^k
SF-36 e FACT-Th6 ^C	X	X				X		X	X		
Testes de Hematologia e Químicos ^{b, e}	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Contagens de plaquetas	x ^g	x ^g	x ^g	x ^g	x ^g	x ^g	x ^g	x ^g	x ^g		x ^j
Urinalise	X	X							X	X	
ECG		x ^b			x ^b						
Farmacodinâmica Anticorpos antiplaquetários e IgG ^f		X				X			X		
anticorpos antifármaco		X			X				X		
Teste de gravidez na Urina		X									
Administração de IMP ^{d, h}		X	X	X	X						
Terapias/procedimentos simultâneos											
AEs ⁱ											

Abreviações: AEs = eventos adversos; DE = descontinuação precoce; EoC = fim do ciclo; EoS = fim do estudo; EoT = fim do tratamento; FACT-Th6 = Avaliação Funcional do Questionário de Terapia do Câncer-Th6; IMP = medicamento experimental; SMOG/ITP-BAT = ferramenta de avaliação de sangramento de trombocitopenia imune; SAE = evento adverso sério; SF-36 = Formulário curto-36; US = visita não agendada; OMS = Organização Mundial da Saúde.

Tabela 5 (continuação)

* A janela de tempo entre 2 ciclos de (re)tratamento consecutivos foi de pelo menos 4 semanas de FU. Se o paciente teve recaída entre V34 e V36, essas visitas foram consideradas visita de EoC e/ou visita de avaliação de tratamento para o próximo ciclo. Em caso de retratamento, a visita de EoC no período de acompanhamento estendido de um ciclo pode ser combinada com a visita de avaliação do tratamento de um ciclo subsequente.

** O último ciclo de retratamento começou o mais tardar na primeira metade do 10º mês do período de tratamento aberto. A duração do período de tratamento aberto foi de até no máximo 12 meses a partir da assinatura do ICF para o período de tratamento aberto.

*** O período de janela permitido entre as visitas no período de tratamento e no período de acompanhamento é de ± 1 dia. Todo esforço foi feito para agendar cada visita no dia exato (que é relativo à Visita 29) como descrito no Agendamento de Avaliações acima sem a janela.

^a Altura foi medida na Visita de Avaliação de Retratamento (e o Índice de Massa Corporal calculado em conformidade). O peso foi registrado antes de cada administração de IMP (como IMP depende do peso do paciente).

^b Na Visita 29, o ECG foi feito antes da infusão. Na visita 32, o ECG foi feito após a infusão.

Tabela 5 (continuação)

^c As avaliações dos resultados relatados pelo paciente eram obrigatórias para serem realizadas antes de qualquer outra avaliação na visita.

^d As avaliações foram concluídas antes da dose em todos os dias de infusão do medicamento em estudo.

^e A hematologia e a química do sangue incluíram toda a química clínica (sódio, potássio, cloreto, glicose, bicarbonato, creatinina, nitrogênio ureico no sangue, alanina transaminase, AST, bilirrubina total, gama-GT, CRP, AP, lactato desidrogenase, ácido úrico, proteína total e albumina), hematologia (hemoglobina, hematócrito, volume corpuscular médio, hemoglobina corpuscular média, concentração de hemoglobina corpuscular média, contagem de glóbulos vermelhos, contagem de plaquetas, contagem de leucócitos com diferencial) e urinálise (sangue anormal na fita reagente).

^f IgG total, anticorpos antiplaquetários. Amostras farmacodinâmicas foram coletadas pré-dosagem no dia da dosagem. Os anticorpos antiplaquetários foram medidos com um ensaio validado (Visita 29 e Visita 36).

^g Nessas visitas, as contagens de plaquetas foram obtidas como parte dos testes de hematologia.

Tabela 5 (continuação)

^h O medicamento experimental foi administrado como uma infusão IV durante um período de 2 horas nas visitas 29, 30, 31 e 32. O paciente foi monitorado internamente por pelo menos 2 horas após a infusão.

ⁱ Eventos adversos, ingestão de medicamento(s) simultâneo(s) e novo procedimento foram monitorados continuamente desde a assinatura do ICF até a última atividade relacionada ao estudo. Em caso de descontinuação antecipada, quaisquer AEs/SAEs foram avaliados por 30 dias após a visita de Descontinuação Antecipada ou até resolução ou estabilização satisfatória.

^j Período FU estendido: contagens de plaquetas do laboratório local e medicação de resgate foram coletadas retrospectivamente/prospectivamente do prontuário do paciente.

^k Apenas a escala de sangramento da OMS, se disponível no prontuário do paciente, será relatada

^l A visita do fim do ciclo para o período de tratamento aberto foi considerada a visita em que a recaída foi observada e o tratamento de resgate administrado. Se a recaída ocorresse dentro de 4

semanas após o período de tratamento, o paciente não poderia ser considerado para um próximo ciclo de tratamento. No caso de não ocorrer recaída, a visita mais próxima antes do final do período de tratamento aberto de 12 meses foi considerada o Fim da visita em Estudo.

[00206] Como mostrado na **Fig. 2**, o período de extensão aberta do estudo de Fase 2 estendeu-se por um máximo de 1 ano. Cada paciente recebeu efgartigimod na dose de 10 mg/kg de peso corporal em ciclos de 4 infusões IV semanais (isto é, 4 doses ao longo de 3 semanas além de SoC), com um mínimo de 4 semanas separando os ciclos de tratamento individuais. Durante o tratamento aberto, não foram permitidas alterações na administração da dose e frequência do efgartigimod ou do SoC. No entanto, durante o período de acompanhamento, a redução gradual do SoC em um nível de 25% foi permitida a critério do investigador, quando considerado clinicamente necessário e apenas em pacientes que obtiveram resposta completa.

[00207] O primeiro ciclo de extensão aberta incluiu uma visita de avaliação de tratamento de 1 semana, um período de tratamento aberto de 3 semanas (Visita 17 à Visita 23) e um período mínimo de acompanhamento de 4 semanas (Visita 24 à Visita 28). Visitas curtas de avaliação de segurança foram agendadas entre duas das visitas de tratamento. A janela permitida entre as visitas no primeiro período de tratamento aberto e no período de acompanhamento foi de ± 1 dia, desde que as duas visitas consecutivas tivessem pelo menos 3 dias de intervalo. Todo esforço foi feito para agendar cada visita no mesmo dia (em relação à Visita 17), como descrito na **Tabela 4**.

[00208] Cada ciclo de retratamento subsequente incluiu uma visita de avaliação de retratamento de 1 semana, um período de tratamento aberto de 3 semanas (por exemplo, Visita 29 a Visita 32) e um período mínimo de acompanhamento de 4 semanas (por exemplo, Visita 33 a Visita 36). A janela permitida entre as visitas em cada período de tratamento aberto e o período de acompanhamento foi de ± 1 dia. Todo esforço foi feito para agendar cada visita no mesmo dia (por exemplo, em relação à Visita 29), como descrito na **Tabela 5**.

[00209] A janela de tempo entre os ciclos consecutivos de (re)tratamento foi de no mínimo 4 semanas. Para cada ciclo de (re)tratamento, o período de acompanhamento de 4 semanas pode ser estendido por um período de acompanhamento flexível. As informações coletadas na prática diária incluem, por exemplo, contagens de plaquetas, tratamento de recuperação, eventos de sangramento e quaisquer eventos adversos graves, até a recaída e/ou administração do próximo tratamento para ITP.

Resultados

[00210] Um total de 12 pacientes dos três braços de tratamento do estudo principal foram tratados durante o período aberto. Vários pacientes com contagens de plaquetas baixas (por exemplo, menos de $15 \times 10^9/L$) alcançaram contagens de plaquetas em excesso de $50 \times 10^9/L$ ou $100 \times$

$10^9/L$ em resposta ao tratamento durante a extensão aberta. Notavelmente, um paciente do braço de tratamento com 5 mg/kg de efgartigimod atingiu uma contagem de plaquetas de aproximadamente $80 \times 10^9/L$ durante a extensão aberta, apesar de nunca ter alcançado contagens de plaquetas superiores a $30 \times 10^9/L$ durante todo o período de o estudo principal.

Exemplo 7. Ensaio clínico de fase 3 de Efgartigimod em humanos com ITP primária

[00211] Esse exemplo descreve um ensaio de fase 3, multicêntrico, aleatório, duplo-cego, controlado por placebo, de até 30 semanas para avaliar a eficácia e segurança de 10 mg/kg de efgartigimod (ARGX 113) intravenoso em pacientes adultos com trombocitopenia imune primária (ITP). O objetivo principal desse ensaio é avaliar a eficácia do efgartigimod em comparação com o placebo na obtenção de uma resposta sustentada da contagem de plaquetas em pacientes com ITP primária crônica, com uma resposta sustentada da contagem de plaquetas definida como contagens de plaquetas de pelo menos $50 \times 10^9/L$ por pelo menos pelo menos 4 das 6 visitas entre as visitas 19 e 24 do ensaio. Os objetivos secundários incluem a avaliação da eficácia de efgartigimod em comparação com o placebo na resposta geral da contagem de plaquetas; avaliação da segurança e da tolerabilidade do efgartigimod administrado

por via intravenosa (IV) semanalmente ou quinzenalmente; avaliação da incidência e da gravidade dos eventos de sangramento durante o tratamento com efgartigimod em comparação com o placebo; avaliação do uso de tratamento de resgate e alterações na terapia de ITP simultâneo durante o tratamento com efgartigimod em comparação com placebo; avaliação dos efeitos do tratamento com efgartigimod nas medidas de qualidade de vida (QoL) e nos resultados relatados pelo paciente (PRO) em comparação com o placebo; avaliação da imunogenicidade do efgartigimod; avaliação da farmacocinética (PK) do efgartigimod; e avaliação dos efeitos farmacodinâmicos (DP) do efgartigimod.

[00212] A população alvo é de pacientes adultos com ITP primária persistente ou crônica, tendo uma contagem média de plaquetas $<30 \times 10^9/L$ e que receberam anteriormente pelo menos 1 terapia de ITP. Se os pacientes estiverem recebendo terapias de ITP simultâneas na referência, essas terapias são mantidas em uma dose e uma frequência de dosagem estáveis por 4 semanas antes da aleatorização. A partir da semana 12, um aumento na dose e/ou agendamento de terapia de ITP simultânea permitida é permitido para os pacientes que têm uma resposta "insuficiente" (isto é, nenhuma contagem de plaquetas $\geq 30 \times 10^9/L$ em qualquer uma das visitas durante as últimas 4 semanas). Esses pacientes são considerados como "não respondedores" para a análise do

desfecho primário.

[00213] Após a confirmação da elegibilidade, os pacientes entram em um período de tratamento de 24 semanas e são aleatórios para receber 10 mg/kg de efgartigimod IV ou placebo, semanalmente nas visitas 1 a 4 e, em seguida, nas visitas 5 a 16, semanalmente ou quinzenalmente, ajustado de acordo com sua contagem de plaquetas. Das visitas 17 a 24, os pacientes são fixados na agenda de dosagem que estão recebendo na visita 16 (isto é, semanalmente ou quinzenalmente).

[00214] Os pacientes que completaram o período de ensaio aleatório de 24 semanas são elegíveis para entrar em um ensaio de extensão aberto para receber 10 mg/kg de efgartigimod IV de acordo com a frequência que estavam recebendo no momento de deixar o ensaio principal (isto é, semanalmente ou quinzenalmente).

[00215] Aproximadamente 117 pacientes com ITP crônica e até 39 pacientes com ITP persistente são aleatórios em uma razão de 2:1 para receber efgartigimod ou placebo, respectivamente. Todos os pacientes elegíveis são aleatórios para receber infusões IV de 10 mg/kg de peso corporal de efgartigimod ou placebo correspondente ao longo do ensaio. Todos os pacientes recebem inicialmente infusões IV semanais das visitas 1 a 4. Com base nas contagens de plaquetas a partir da visita 2, a frequência de dosagem

pode ser alterada das visitas 5 a 16 de acordo com as seguintes regras (a alteração na frequência de dosagem ocorrerá na visita atual): (i) reduzir de semanalmente para quinzenalmente em pacientes que atingem contagens de plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$ por 3 de 4 visitas consecutivas (a 4ª visita é a visita atual) e têm uma contagem de plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$ na última dessas 4 visitas, ou 3 visitas consecutivas; ou (ii) aumentar de quinzenalmente para semanalmente em pacientes cujas contagens de plaquetas caem abaixo de $100 \times 10^9/L$ em 2 visitas consecutivas, ou $< 30 \times 10^9/L$ em 1 visita, ou em pacientes que recebem terapia de recuperação.

[00216] Os pacientes que recebem terapia de ITP simultânea permitida são elegíveis para o ensaio, se a dose e o agendamento permanecerem inalterados nas últimas 4 semanas antes da aleatorização (ou seja, visita 1). Os medicamentos de ITP simultâneos permitidos incluem corticosteroides orais, imunossupressores orais, dapsona/danazol e/ou eltrombopag. A dose e a frequência das terapias de ITP simultâneas permitidas permanecem inalteradas durante o ensaio. As únicas exceções são os pacientes que estão recebendo tratamento simultâneo com o agonista do receptor de trombopoietina (TPO-RA) eltrombopag, nos quais a redução da dose de eltrombopag é permitida em limiares de plaquetas definidos pelo rótulo.

[00217] Os pacientes que não recebem terapia de ITP simultâneo também são elegíveis para o ensaio.

[00218] Os pacientes aleatorizados para receber efgartigimod recebem 10 mg de efgartigimod/kg de peso corporal como perfusão IV ao longo de um período de 1 hora nas visitas de perfusão. A dose total máxima por infusão é de 1.200 mg para pacientes com peso corporal ≥ 120 kg medido nas visitas de infusão. Os pacientes aleatórios para receber placebo são administrados com placebo correspondente com os mesmos excipientes que o efgartigimod, mas sem efgartigimod, como uma infusão IV durante um período de 1 hora nas visitas de infusão.

[00219] A Figura 14 mostra o projeto geral desse estudo.

[00220] Os resultados desse estudo confirmam que efgartigimod administrado a 10 mg/kg de peso corporal é eficaz em comparação com o placebo na obtenção de uma resposta sustentada da contagem de plaquetas em pacientes com ITP primária crônica, com uma resposta sustentada da contagem de plaquetas definida como contagens de plaquetas de pelo menos $50 \times 10^9/L$ por pelo menos 4 das 6 visitas entre as visitas 19 e 24 do ensaio.

Exemplo 8. Comparação com Rozanolixizumabe

[00221] Os resultados de um estudo de Fase 2 do anticorpo monoclonal anti-FcRn rozanolixizumabe (UCB7665) foram relatados recentemente. Robak T et al., *Blood* 130: 15

(2017). Nesse estudo, 30 pacientes adultos com ITP crônica ou persistente foram tratados com doses múltiplas de rozanolixizumabe, 5 doses semanais de 4 mg/kg administradas por via subcutânea (s.c.) ou 3 doses semanais de 7 mg/kg s.c. Ao contrário do ensaio de Fase 2 do efgartigimod (ARGX-113) aqui descrito, no estudo do rozanolixizumabe foi observada uma elevada variabilidade nos efeitos farmacodinâmicos, medidos pela diminuição média da IgG total. Por exemplo, enquanto os intervalos de redução máxima de IgG com 4 e 7 mg/kg de rozanolixizumabe foram 29,9-65% e 29,5-65,5%, respectivamente, as faixas de redução máxima de IgG com 5 e 10 mg/kg de efgartigimod foram de 48-81% e 46-72%, respectivamente. Em ambos os estudos, em muitos pacientes, a resposta foi perdida um mês após a última dose. No entanto, ao contrário do estudo com rozanolixizumabe, os pacientes no ensaio de Fase 2 de efgartigimod descrito nesse documento incluíram pacientes com respostas que duraram mais de 30 dias, e alguns tiveram resposta de longo prazo. Essa resposta prolongada observada com efgartigimod foi surpreendente, dado o período de tratamento relativamente curto e os resultados relatados no estudo do rozanolixizumabe.

Exemplo 9. Tratamento de ITP usando Affibody ou Derivado de Affibody

[00222] Um affibody específico para FcRn humano é

expressado sozinho (PM ca. 6,5 kDa) ou como uma proteína de fusão com um domínio de ligação de albumina (ABD; proteína de fusão PM ca. 19 kDa, ver Seijsing *et al.* (2014) *Proc Natl Acad Sci EUA* 111 (48): 17110-17115; Seijsing *et al.* (2018) *Sci Rep.* 8(1):5141; WO 2014/140366) ou albumina humana (PM DE proteína de fusão ca. 73 kDa). Em uma modalidade, a afinidade (e qualquer proteína de fusão) tem uma alta afinidade para FcRn em pH 6,0 e uma afinidade mais baixa para FcRn em pH 7,4. Em outra modalidade, o affibody (e qualquer proteína de fusão) tem uma alta afinidade para FcRn em pH 6,0 e em pH 7,4. O ABD é um domínio de dobramento projetado de forma independente que pode interagir com alta afinidade com a albumina sérica no sangue. O ABD não afeta a interação da albumina sérica com seu sítio de ligação em FcRn, que por sua vez é distinto do sítio de ligação de IgG e interação de affibody com FcRn.

[00223] O affibody, proteína(s) de fusão de affibody ou controle irrelevante é administrado por via intravenosa a camundongos uma vez ao dia por 7-14 dias, começando no dia 1. IgG total no soro é medido antes da primeira dose e, em seguida, pré-dose a cada dois dias começando em dia 4 (por exemplo, dias 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18 e 20). Dadas as diferenças em PM, cada dose de affibody sozinho é aproximadamente 3 vezes maior (massa/kg de peso corporal) do que a da proteína de fusão de affibody-ABD.

Alternativamente ou adicionalmente, cada dose de proteína de fusão de affibody-ABD é aproximadamente 4 vezes maior (massa/kg de peso corporal) do que a proteína de fusão affibody-albumina, pelo menos aproximadamente 3,5 vezes maior do que a da albumina, ou pelo menos aproximadamente 2,5 vezes maior do que a variante do fragmento Fc, por exemplo, efgartigimod.

[00224] Em uma modalidade, uma proteína de fusão affibody-ABD compreende a sequência de aminoácidos apresentada como SEQ ID NO: 4:

AEAKFAKEWQQAHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLSAQAPKA
SGSLAEAKEAANAELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAIALPGTGGGGSAEA
KFAKEWQQAHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLSAQAPK

(SEQ ID NO: 4)

onde os 58 aminoácidos C-terminais correspondem ao affibody, e o ABD e o affibody são unidos por um ligante Gly-Ser de 5 aminoácidos.

[00225] O tratamento com affibody sozinho, proteína de fusão affibody-ABD ou proteína de fusão affibody-albumina reduz efetivamente a IgG sérica total, sugerindo que esses agentes podem ser usados para tratar ITP em humanos.

INCORPORAÇÃO POR REFERÊNCIA

[00226] Todas as referências da literatura de patentes e não patentes aqui citadas são incorporadas nesse documento por referência em sua totalidade.

EQUIVALENTES

[00227] Muitas modificações, além daquelas descritas acima, podem ser feitas nas estruturas e técnicas descritas nesse documento, sem se afastar do espírito e do escopo da invenção. Consequentemente, embora modalidades específicas tenham sido descritas, estes são apenas exemplos e não são limitantes do escopo da invenção.

REIVINDICAÇÕES

1. Método de tratamento de um indivíduo humano diagnosticado com trombocitopenia imune (ITP) **caracterizado** pelo fato de que compreende a administração ao indivíduo de uma ou mais de doses de um antagonista de FcRn (hFcRn) humano e uma ou mais de doses de pelo menos um composto aprovado para tratamento padrão de cuidado para ITP.

2. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o antagonista de hFcRn é administrado em uma ou mais de doses de cerca de 10 nmol/kg a cerca de 1000 nmol/kg.

3. Método, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado** pelo fato de que uma ou mais de doses do antagonista de hFcRn está(ão) na faixa de cerca de 50 nmol/kg a cerca de 300 nmol/kg.

4. Método, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado** pelo fato de que uma ou mais de doses do antagonista de hFcRn está(ão) na faixa de cerca de 90 nmol/kg a cerca de 200 nmol/kg.

5. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, **caracterizado** pelo fato de que o antagonista de hFcRn é um anticorpo ou fragmento de anticorpo que se liga especificamente a hFcRn.

6. Método, de acordo com a reivindicação 5, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo ou fragmento de

anticorpo compreende uma ou mais de CDRs que se ligam especificamente a hFcRn.

7. Método, de acordo com a reivindicação 5 ou 6, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo ou fragmento de anticorpo compreende ou consiste em um domínio Fc humano.

8. Método, de acordo com a reivindicação 7, **caracterizado** pelo fato de que o domínio Fc humano compreende uma ou mais de mutações que modificam sua ligação a hFcRn.

9. Método, de acordo com a reivindicação 8, **caracterizado** pelo fato de que uma ou mais mutações compreende(m) um ou mais de M252Y, S254T, T256E, H433K e N434F (numeração EU).

10. Método, de acordo com a reivindicação 5, **caracterizado** pelo fato de que o antagonista de hFcRn consiste em uma região Fc variante que consiste em dois domínios Fc que formam um homodímero, em que a sequência de aminoácidos de cada um dos domínios Fc consiste na SEQ ID NO: 1.

11. Método, de acordo com a reivindicação 5, **caracterizado** pelo fato de que o antagonista de hFcRn é efgartigimod (ARGX-113).

12. Método, de acordo com a reivindicação 11, **caracterizado** pelo fato de que efgartigimod (ARGX-113) é administrado em uma dosagem de cerca de 5 mg/kg.

13. Método, de acordo com a reivindicação 11, **caracterizado** pelo fato de que efgartigimod (ARGX-113) é administrado em uma dosagem de cerca de 10 mg/kg.

14. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, **caracterizado** pelo fato de que pelo menos um composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento para ITP compreende um corticosteroide.

15. Método, de acordo com a reivindicação 14, **caracterizado** pelo fato de que o corticosteroide é selecionado do grupo que consiste em prednisona oral, prednisona intravenosa, dexametasona e qualquer combinação das mesmas.

16. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, **caracterizado** pelo fato de que pelo menos um composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento para ITP compreende rituximabe ou alemtuzumabe.

17. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, **caracterizado** pelo fato de que pelo menos um composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento para ITP compreende fostamatinibe.

18. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, **caracterizado** pelo fato de que pelo menos um composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento para ITP compreende ciclosporina, dapsona ou

azatioprina.

19. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, **caracterizado** pelo fato de que pelo menos um composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento para ITP compreende um agonista do receptor de trombopoietina.

20. Método, de acordo com a reivindicação 19, **caracterizado** pelo fato de que o agonista do receptor de trombopoietina é eltrombopag.

21. Método, de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que o agonista do receptor de trombopoietina é avatrombopag.

22. Método, de acordo com a reivindicação 19, **caracterizado** pelo fato de que o agonista do receptor de trombopoietina é romiplostim.

23. Método, de acordo com a reivindicação 19, **caracterizado** pelo fato de que o agonista do receptor de trombopoietina é uma porção não Fc de romiplostim.

24. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, **caracterizado** pelo fato de que o indivíduo humano tem uma contagem de plaquetas antes do tratamento menor que 30×10^9 por litro.

25. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, **caracterizado** pelo fato de que o indivíduo humano tem uma contagem de plaquetas de $<100 \times$

$10^9/L$ em tratamento de padrão de atendimento com pelo menos um composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento para ITP antes para administrar uma ou mais de doses do antagonista de hFcRn.

26. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, **caracterizado** pelo fato de que o indivíduo humano tem uma contagem de plaquetas $\leq 50 \times 10^9/L$ em tratamento de padrão de excelência com pelo menos um composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento para ITP antes para administrar uma ou mais de doses do antagonista de hFcRn.

27. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, **caracterizado** pelo fato de que o indivíduo humano tem uma contagem de plaquetas $\leq 30 \times 10^9/L$ em tratamento de padrão de atendimento com pelo menos um composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento para ITP antes de administrar uma ou mais de doses do antagonista de hFcRn.

28. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, **caracterizado** pelo fato de que o indivíduo humano tem uma contagem de plaquetas de $\leq 20 \times 10^9/L$ em tratamento de padrão de atendimento com pelo menos um composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento para ITP antes para administrar uma ou mais de doses do antagonista de hFcRn.

29. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, **caracterizado** pelo fato de que o indivíduo humano tem uma contagem de plaquetas $\leq 10 \times 10^9/L$ em tratamento de padrão de atendimento com pelo menos um composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento para ITP antes para administrar uma ou mais de doses do antagonista de hFcRn.

30. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, **caracterizado** pelo fato de que o indivíduo humano foi recentemente diagnosticado com ITP.

31. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, **caracterizado** pelo fato de que o indivíduo humano tem ITP persistente.

32. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, **caracterizado** pelo fato de que o indivíduo humano tem ITP crônica.

33. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, **caracterizado** pelo fato de que o tratamento resulta em um aumento da contagem de plaquetas para mais de 50×10^9 por litro.

34. Método, de acordo com a reivindicação 33, **caracterizado** pelo fato de que o tratamento resulta em um aumento da contagem de plaquetas para mais que 100×10^9 por litro.

35. Método, de acordo com a reivindicação 33,

caracterizado pelo fato de que o aumento na contagem de plaquetas persiste por pelo menos um mês.

36. Método, de acordo com a reivindicação 33, **caracterizado** pelo fato de que o aumento na contagem de plaquetas persiste por pelo menos 2 meses.

37. Método, de acordo com a reivindicação 33, **caracterizado** pelo fato de que o aumento na contagem de plaquetas persiste por pelo menos 3 meses.

38. Método para tratar um indivíduo humano diagnosticado com trombocitopenia imune (ITP), **caracterizado** pelo fato de que compreende a administração ao indivíduo de uma ou mais de doses de um antagonista de FcRn (hFcRn) humano, em que o antagonista de hFcRn consiste em uma região Fc variante que consiste em dois domínios Fc que formam um homodímero, em que a sequência de aminoácidos de cada um dos domínios Fc consiste na SEQ ID NO: 1.

39. Método, de acordo com a reivindicação 38, **caracterizado** pelo fato de que o antagonista de hFcRn é efgartigimod (ARGX-113).

40. Método, de acordo com a reivindicação 39, **caracterizado** pelo fato de que o antagonista de hFcRn é administrado em uma ou mais de doses de cerca de 10 nmol/kg a cerca de 1000 nmol/kg.

41. Método, de acordo com a reivindicação 39, **caracterizado** pelo fato de que uma ou mais de doses do

antagonista de hFcRn está(ão) na faixa de cerca de 50 nmol/kg a cerca de 300 nmol/kg.

42. Método, de acordo com a reivindicação 39, **caracterizado** pelo fato de que uma ou mais de doses do antagonista de hFcRn está(ão) na faixa de cerca de 90 nmol/kg a cerca de 200 nmol/kg.

43. Método, de acordo com a reivindicação 39, **caracterizado** pelo fato de que o antagonista de hFcRn é administrado na dosagem de 5 mg/kg.

44. Método, de acordo com a reivindicação 39, **caracterizado** pelo fato de que o antagonista de hFcRn é administrado na dosagem de 10 mg/kg.

45. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 39 a 44, **caracterizado** pelo fato de que compreende adicionalmente a administração ao indivíduo de uma ou mais de doses de pelo menos um composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento para ITP.

46. Método, de acordo com a reivindicação 45, **caracterizado** pelo fato de que pelo menos um composto aprovado para tratamento de padrão de atendimentos para ITP compreende um corticosteroide.

47. Método, de acordo com a reivindicação 46, **caracterizado** pelo fato de que o corticosteroide é selecionado do grupo que consiste em prednisona oral, prednisona intravenosa, dexametasona e qualquer combinação

das mesmas.

48. Método, de acordo com a reivindicação 45, **caracterizado** pelo fato de que pelo menos um composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento para ITP compreende rituximabe ou alemtuzumabe.

49. Método, de acordo com a reivindicação 45, **caracterizado** pelo fato de que pelo menos um composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento para ITP compreende fostamatinibe.

50. Método, de acordo com a reivindicação 45, **caracterizado** pelo fato de que pelo menos um composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento para ITP é selecionado do grupo que consiste em ciclosporina, dapsona e azatioprina.

51. Método, de acordo com a reivindicação 45, **caracterizado** pelo fato de que pelo menos um composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento para ITP compreende um agonista do receptor de trombopoietina.

52. Método, de acordo com a reivindicação 51, **caracterizado** pelo fato de que o agonista do receptor de trombopoietina é eltrombopag.

53. Método, de acordo com a reivindicação 51, **caracterizado** pelo fato de que o agonista do receptor de trombopoietina é avatrombopag.

54. Método, de acordo com a reivindicação 51,

caracterizado pelo fato de que o agonista do receptor de trombopoietina é romiplostim.

55. Método, de acordo com a reivindicação 51, **caracterizado** pelo fato de que o agonista do receptor de trombopoietina é uma porção não Fc de romiplostim.

56. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 39 a 55, **caracterizado** pelo fato de que o indivíduo humano tem uma contagem de plaquetas antes do tratamento menor que 30×10^9 por litro.

57. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 39 a 56, **caracterizado** pelo fato de que o indivíduo humano tem uma contagem de plaquetas de $<100 \times 10^9/L$ em tratamento de padrão de atendimento com pelo menos um composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento para ITP antes da administração de uma ou mais de doses do antagonista de hFcRn.

58. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 39 a 56, **caracterizado** pelo fato de que o indivíduo humano tem uma contagem de plaquetas $\leq 50 \times 10^9/L$ em tratamento padrão de atendimento com pelo menos um composto aprovado para tratamento padrão de atendimento para ITP antes da administração de uma ou mais de doses do antagonista de hFcRn.

59. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 39 a 56, **caracterizado** pelo fato de que o

indivíduo humano tem uma contagem de plaquetas $\leq 30 \times 10^9/L$ em tratamento padrão de atendimento com pelo menos um composto aprovado para tratamento padrão de atendimento para ITP antes da administração de uma ou mais de doses do antagonista de hFcRn.

60. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 39 a 56, **caracterizado** pelo fato de que o indivíduo humano tem uma contagem de plaquetas $\leq 20 \times 10^9/L$ em tratamento de padrão de atendimento com pelo menos um composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento para ITP antes da administração de uma ou mais de doses do antagonista de hFcRn.

61. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 39 a 56, **caracterizado** pelo fato de que o indivíduo humano tem uma contagem de plaquetas $\leq 10 \times 10^9/L$ em tratamento padrão de atendimento com pelo menos um composto aprovado para tratamento padrão de atendimento para ITP antes da administração de uma ou mais de doses do antagonista de hFcRn.

62. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 39 a 61, **caracterizado** pelo fato de que o indivíduo humano recentemente foi diagnosticado com ITP.

63. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 39 a 61, **caracterizado** pelo fato de que o indivíduo humano tem ITP persistente.

64. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 39 a 61, **caracterizado** pelo fato de que o indivíduo humano tem ITP crônica.

65. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 39 a 61, **caracterizado** pelo fato de que o tratamento resulta em um aumento da contagem de plaquetas para mais que 50×10^9 por litro.

66. Método, de acordo com a reivindicação 65, **caracterizado** pelo fato de que o aumento da contagem de plaquetas para mais que 50×10^9 por litro é sustentado por pelo menos 4 semanas.

67. Método, de acordo com a reivindicação 65, **caracterizado** pelo fato de que o aumento da contagem de plaquetas para mais que 50×10^9 por litro é sustentado por pelo menos 2 meses.

68. Método, de acordo com a reivindicação 65, **caracterizado** pelo fato de que o aumento da contagem de plaquetas para mais que 50×10^9 por litro é sustentado por pelo menos 3 meses.

69. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 39 a 64, **caracterizado** pelo fato de que o tratamento resulta em um aumento da contagem de plaquetas para mais de 100×10^9 por litro.

70. Método, de acordo com a reivindicação 69, **caracterizado** pelo fato de que o aumento da contagem de

plaquetas para mais que 100×10^9 por litro é sustentado por pelo menos 4 semanas.

71. Método, de acordo com a reivindicação 69, **caracterizado** pelo fato de que o aumento da contagem de plaquetas para mais que 50×10^9 por litro é sustentado por pelo menos 2 meses.

72. Método, de acordo com a reivindicação 69, **caracterizado** pelo fato de que o aumento da contagem de plaquetas para mais que 50×10^9 por litro é sustentado por pelo menos 3 meses.

73. Método de tratamento de um indivíduo humano diagnosticado com trombocitopenia imune (ITP) **caracterizado** pelo fato de que compreende a administração ao indivíduo de uma ou mais doses de um antagonista de FcRn (hFcRn) humano, em que o antagonista de hFcRn compreende um affibody específico para FcRn humano.

74. Método, de acordo com a reivindicação 73, **caracterizado** pelo fato de que o affibody específico para FcRn humano compreende a sequência de aminoácidos apresentada como SEQ ID NO: 4.

75. Método, de acordo com a reivindicação 73, **caracterizado** pelo fato de que o antagonista de hFcRn é uma proteína de fusão que compreende um affibody específico para FcRn humano ligado a um domínio de ligação de albumina específico para albumina humana.

76. Método, de acordo com a reivindicação 75, **caracterizado** pelo fato de que o affibody específico para FcRn humano compreende a sequência de aminoácidos apresentada como SEQ ID NO: 4.

77. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 73 a 76, **caracterizado** pelo fato de que compreende adicionalmente a administração ao indivíduo de uma ou mais de doses de pelo menos um composto aprovado para tratamento de padrão de atendimento para ITP.

Fig. 1

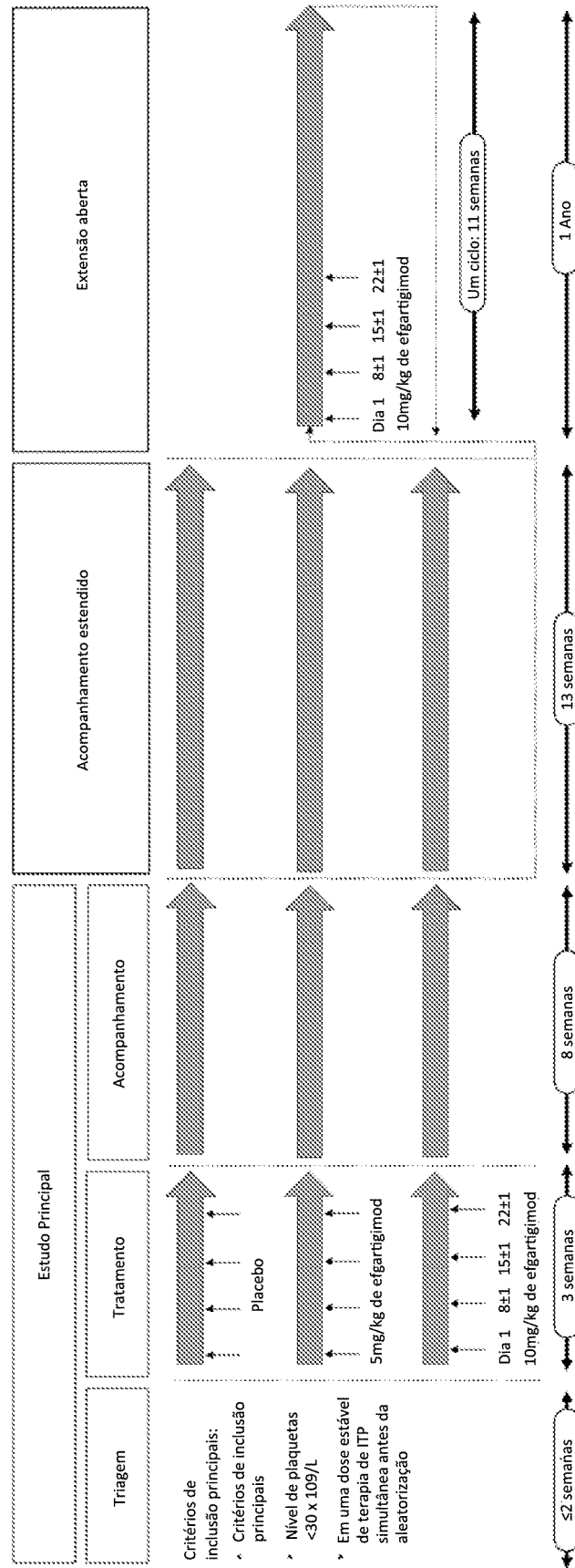
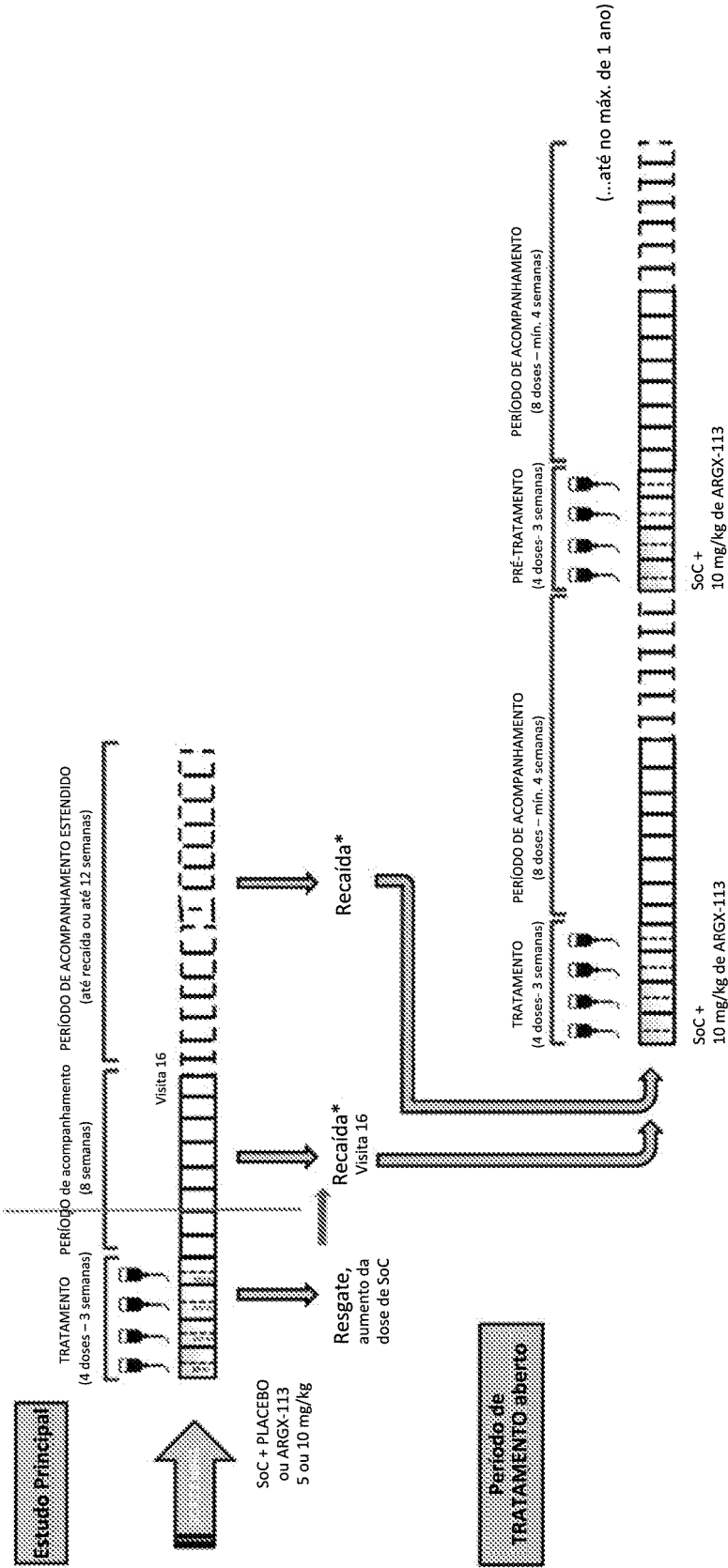


Fig. 2



* Critérios de inclusão/exclusão

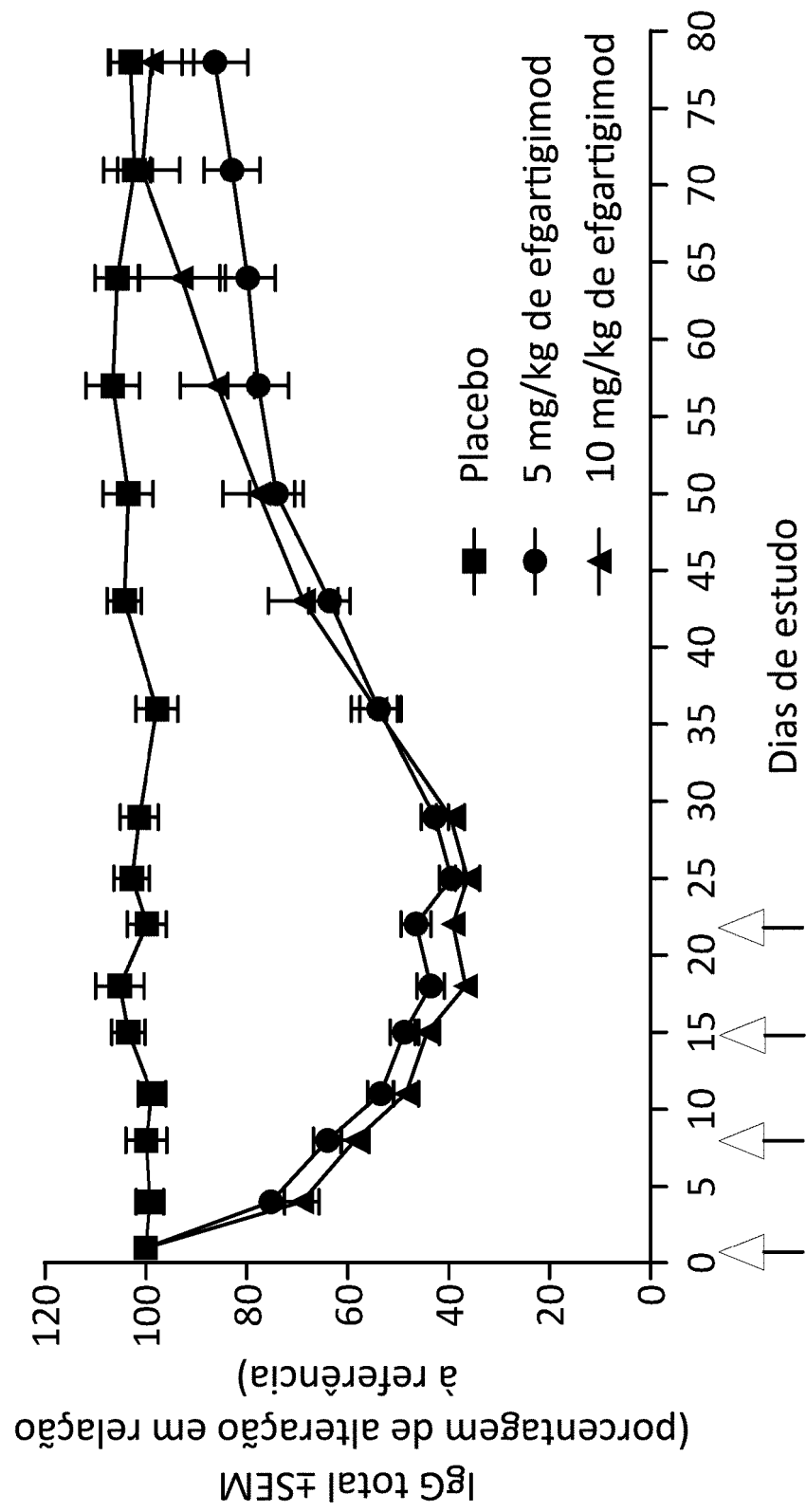


Fig. 4A

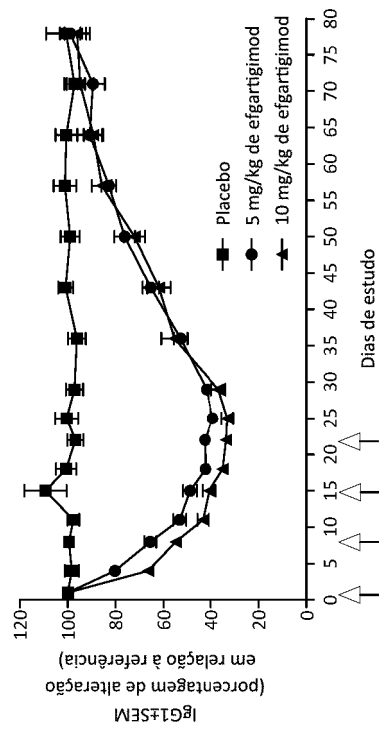


Fig. 4B

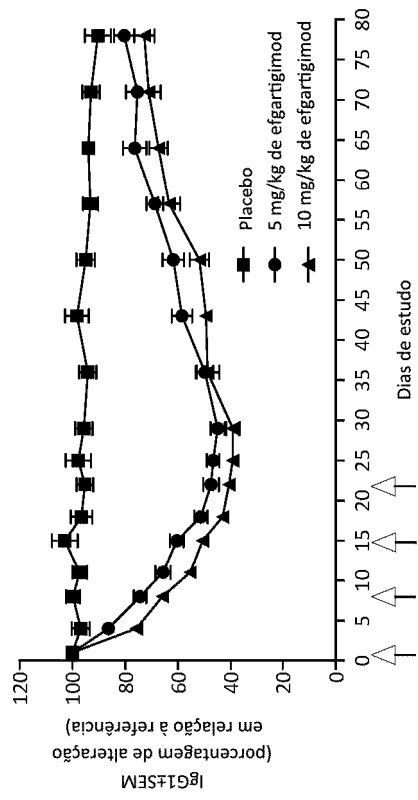


Fig. 4C

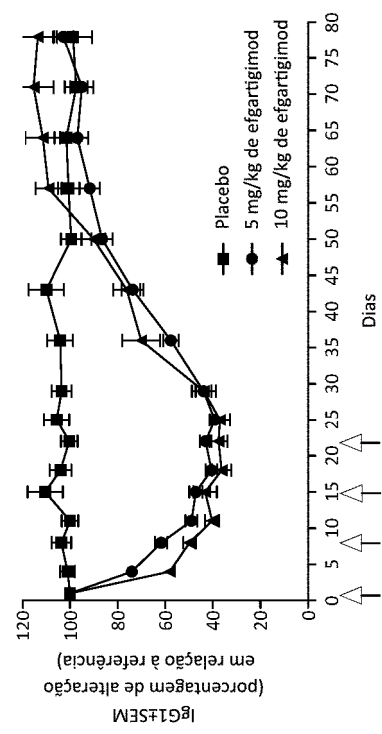
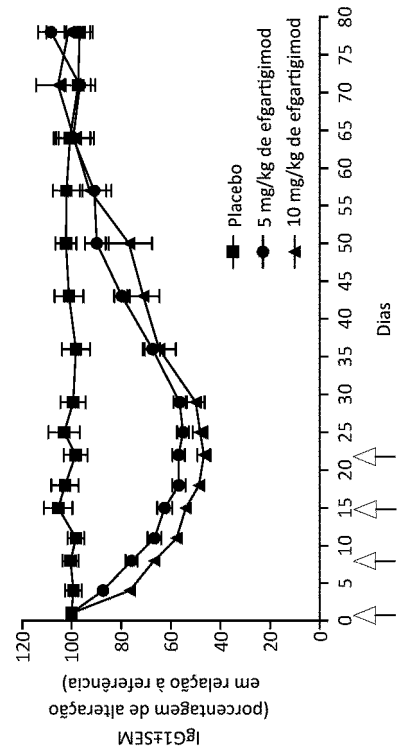


Fig. 4D



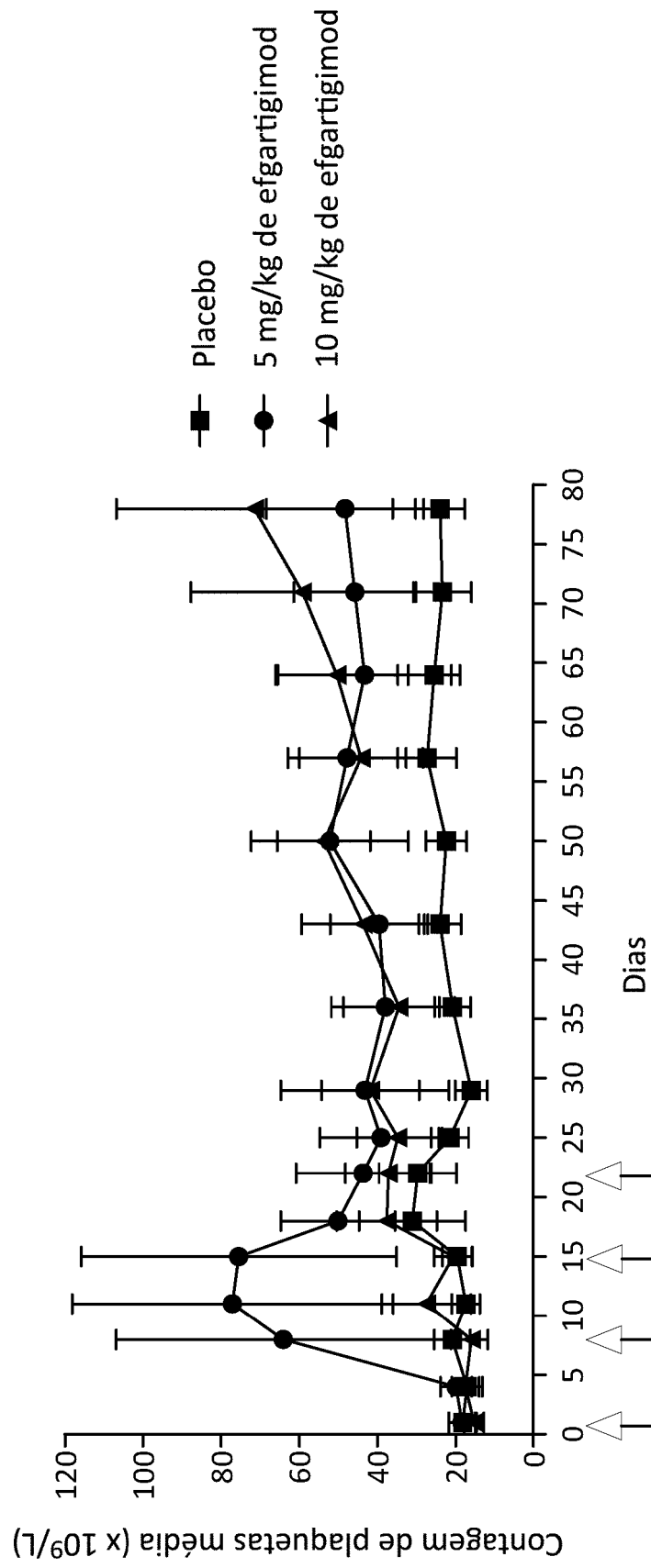


Fig. 5

Fig. 6

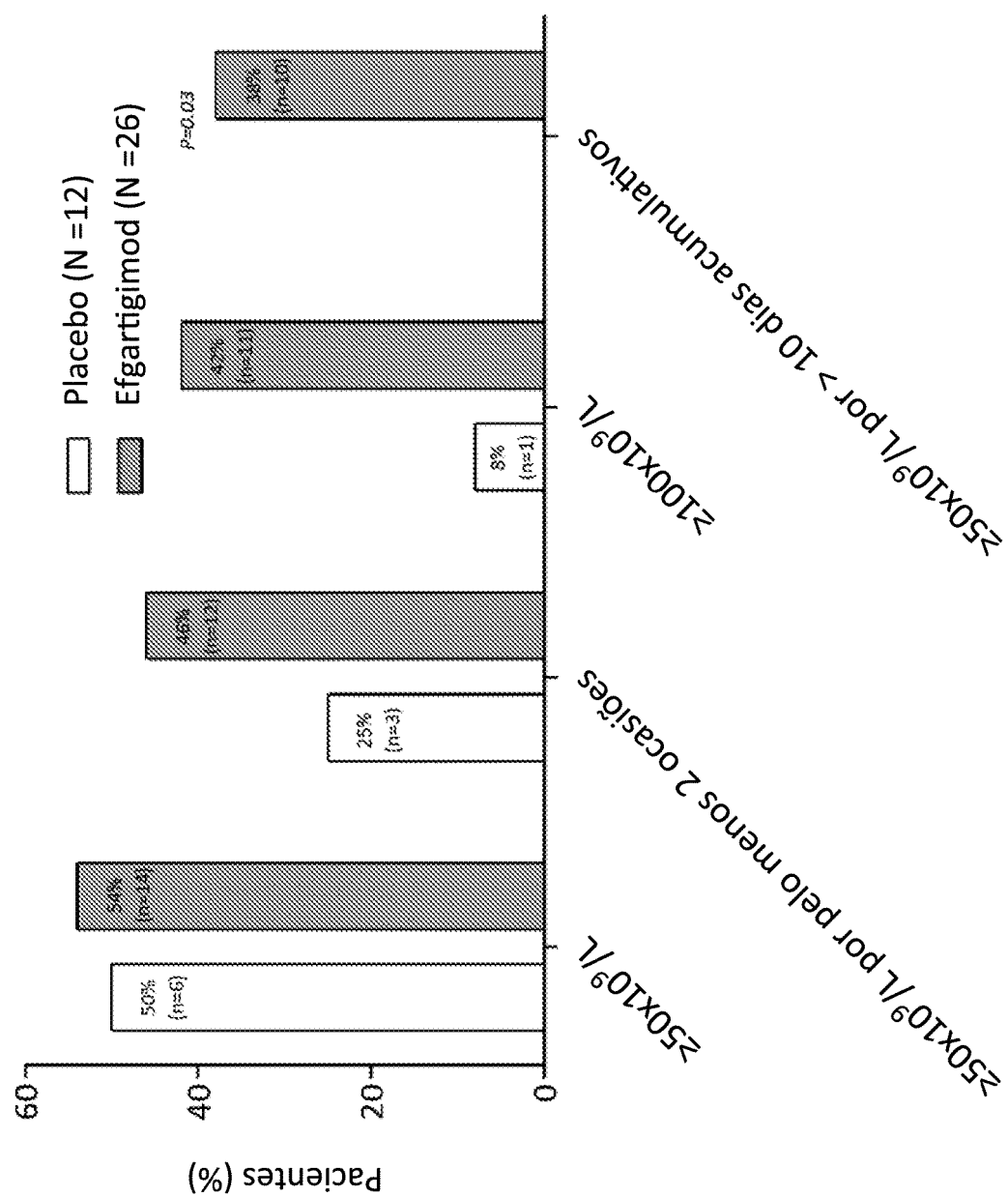


Fig. 7

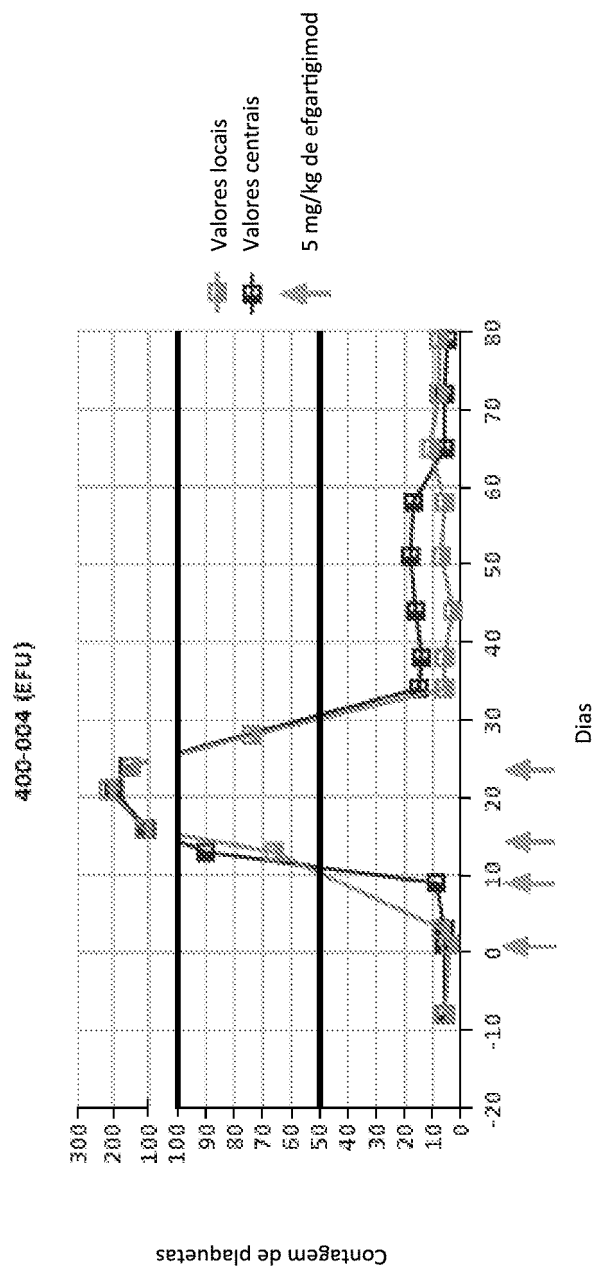


Fig. 8

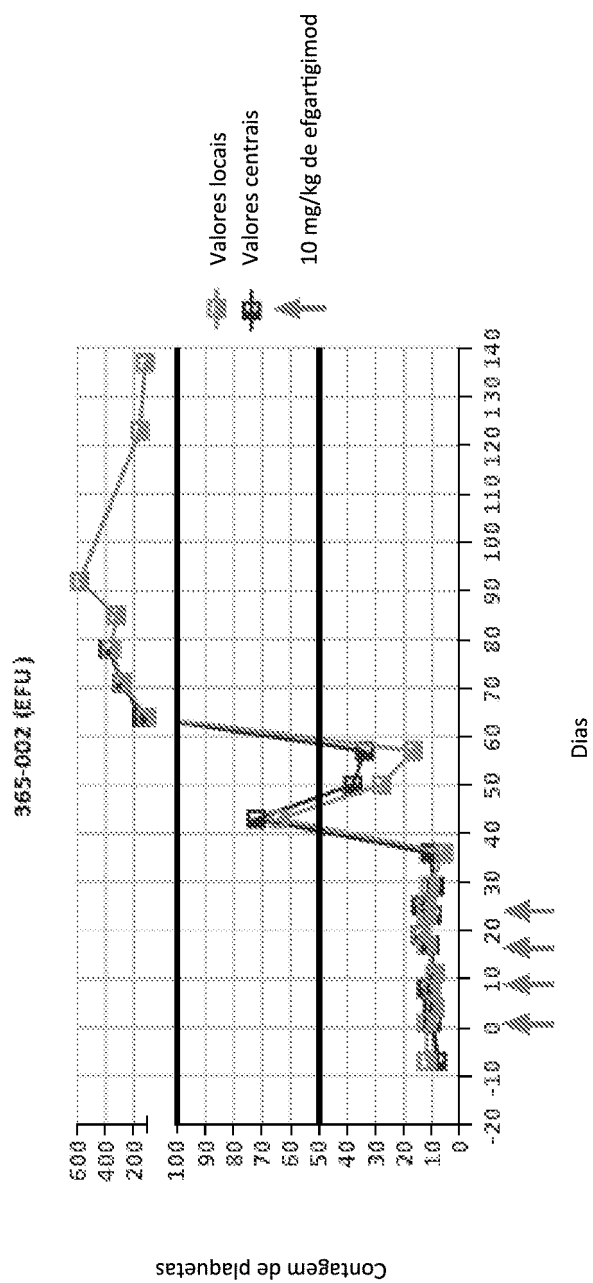


Fig. 9

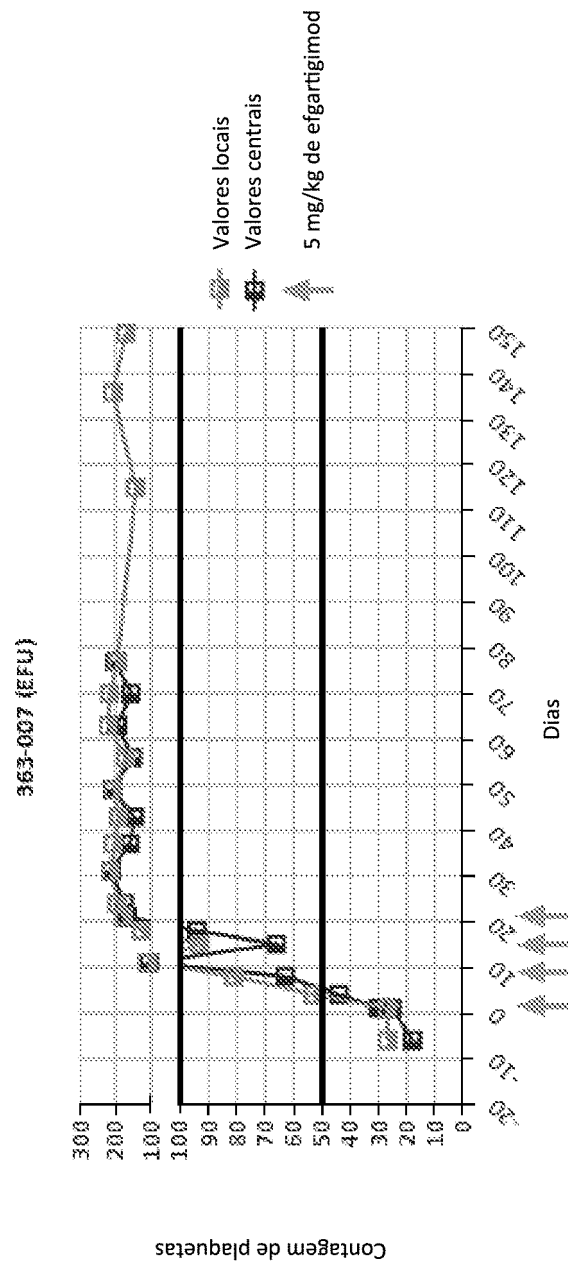
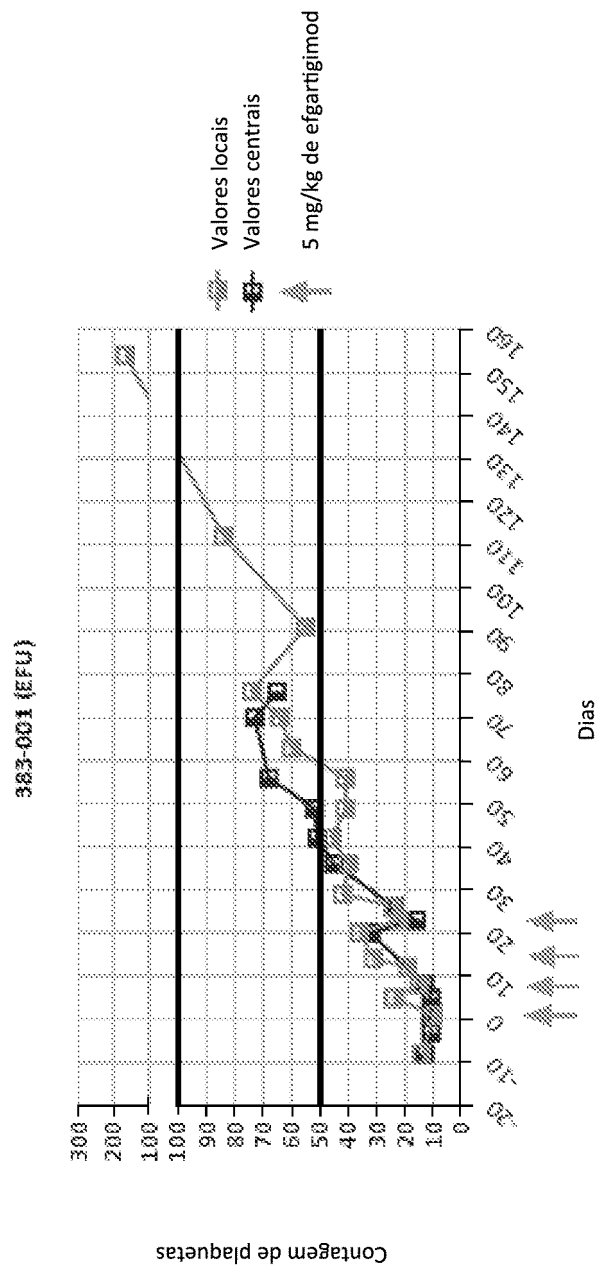


Fig. 10



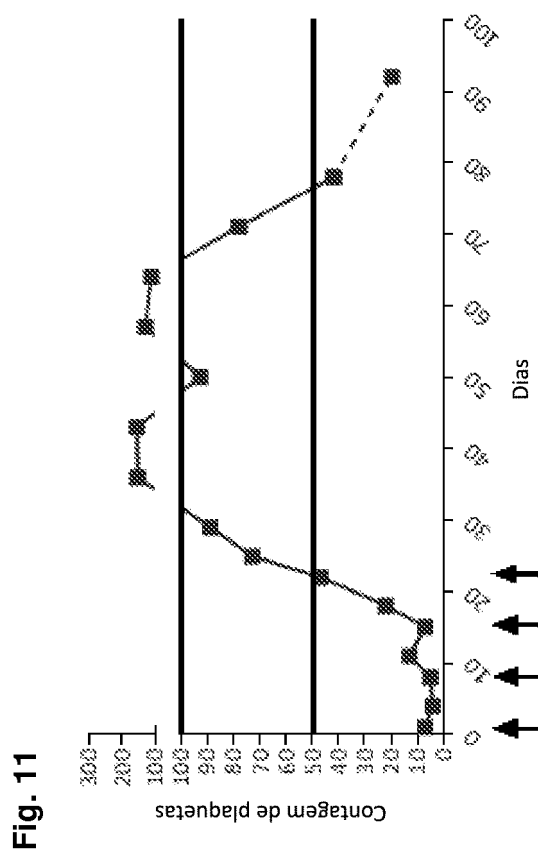


Fig. 12

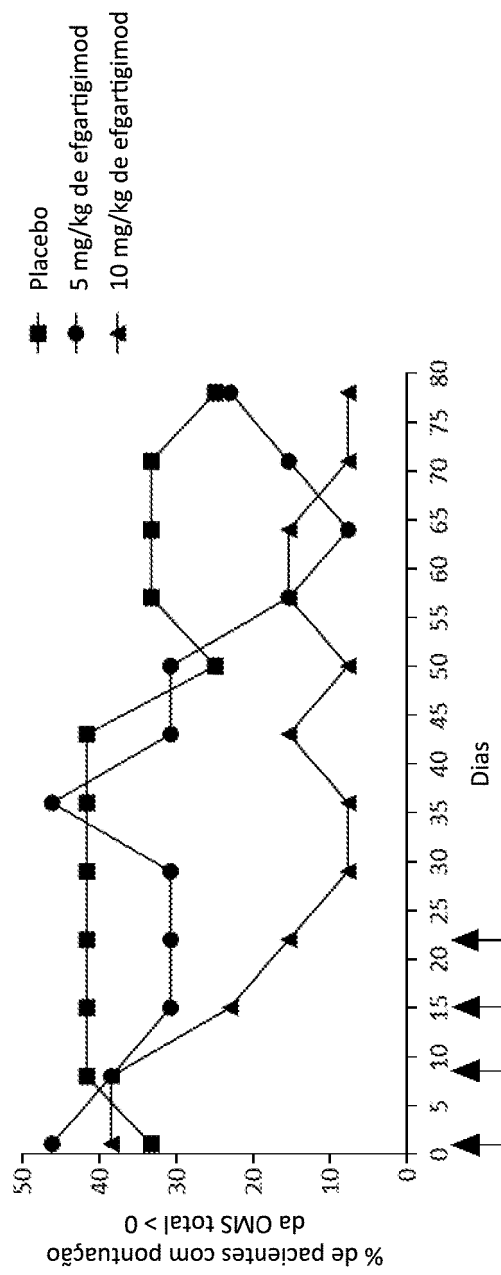


Fig. 13

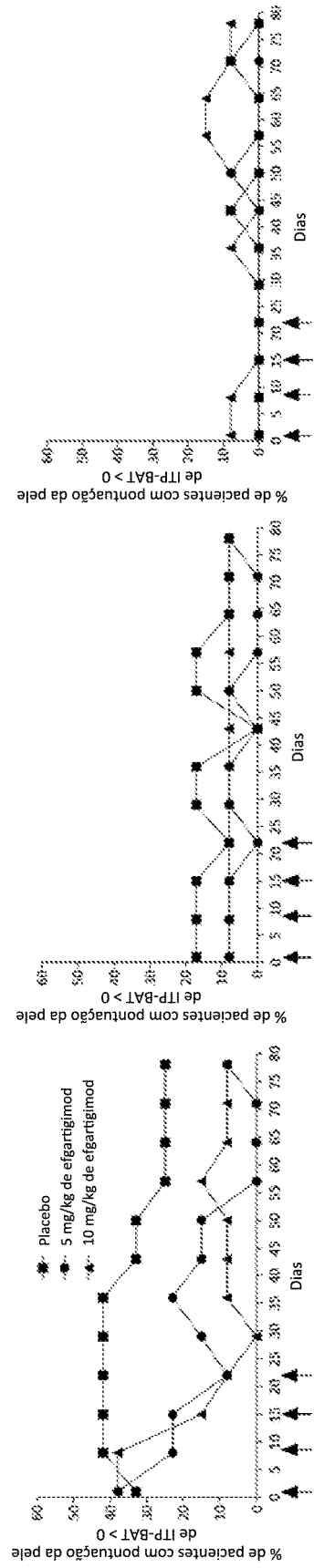
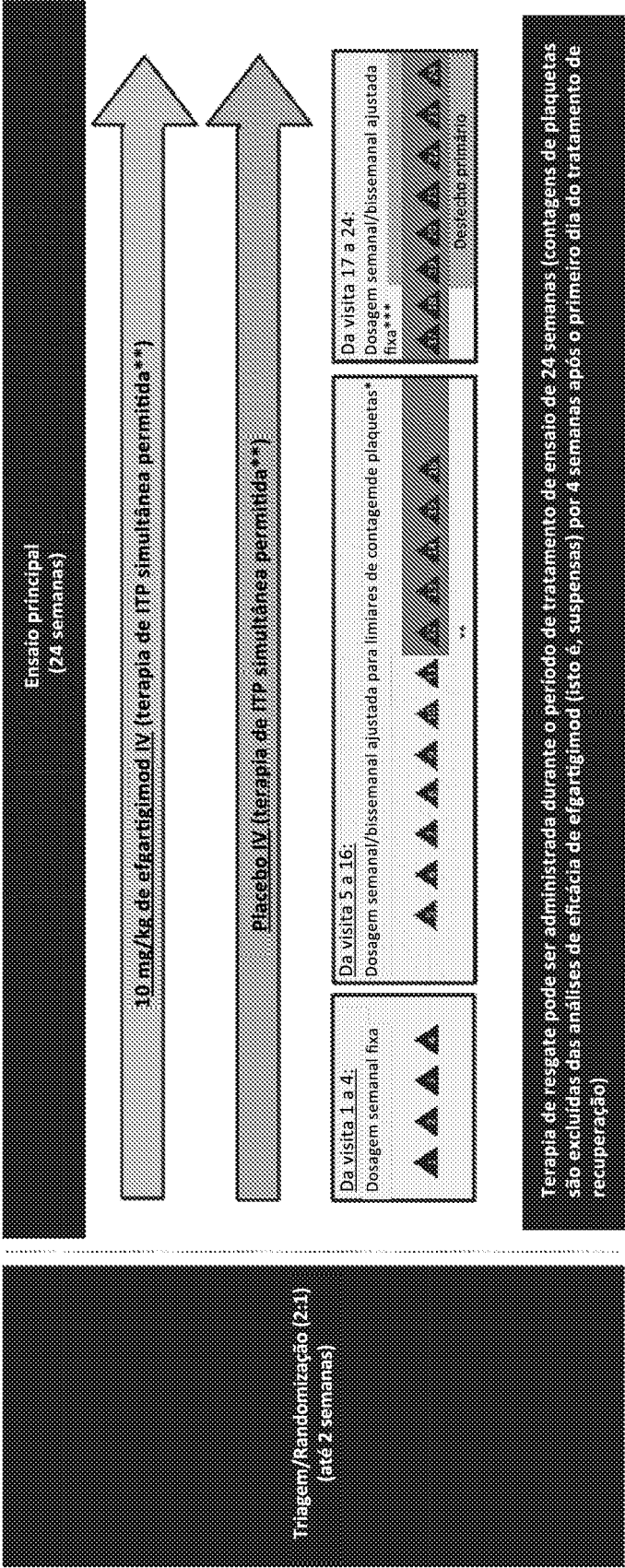


Fig. 14



Resumo da Patente de Invenção para: **"COMPOSIÇÕES E MÉTODOS
PARA O TRATAMENTO DA TROMBOCITOPENIA IMUNE"**

É divulgado um método para o tratamento de indivíduos humanos diagnosticados com trombocitopenia imune (ITP). O método compreende a administração a um indivíduo humano de um antagonista do receptor Fc neonatal humano (hFcRn), opcionalmente em combinação com o tratamento de padrão de atendimento de ITP. Em certas modalidades, o antagonista de hFcRn é efgartigimod (ARGX-113). O tratamento de ITP de padrão de atendimento pode compreender a administração de corticosteroides, imunossupressores e/ou agonistas do receptor de trombopoietina (TPO-R).

Este anexo apresenta o código de controle da listagem de sequências biológicas.

Código de Controle

Campo 1



Campo 2



Outras Informações:

- Nome do Arquivo: Listagem de Sequências B.02.028.PI-BR (PN).txt
- Data de Geração do Código: 08/12/2020
- Hora de Geração do Código: 08:20:46
- Código de Controle:
 - Campo 1: B40F147412B40986
 - Campo 2: 0FBF88C4A4D6B002